

HHT Q AND A 50

初めてオスラー病（HHT）と診断された
あなたや御家族へ

オスラー病かもしれないあなたへ

NPO日本オスラー病患者会 および HHT JAPAN 編

2018年版 ver. 1.4

この度、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、HHT Q & A 50 (2018年版 version 1.4)を作成いたしました。オスラー病（遺伝性出血性毛細血管拡張症、HHT: hereditary hemorrhagic telangiectasia）と初めて診断された患者さんが、抱くと思われる疑問や心配を、50項目あげ、それぞれに専門家が答える形を取っています。これらの疑問を、外来診療の合間に、説明することは困難であり、逆に、患者さんに、このHHT Q & A 50を前もって、読んで来ていただき、その上で、外来で質問や疑問に答える方が、効果的のように思われます。

著者・編者 一覧

(†はQの作成者、*は監修者、AはHHT JAPANのメンバーの執筆者で執筆順)

NPO日本オスラー病患者会 (<https://www.hht.jpn.com>)

村上匡寛†	理事長
松岡 昇†	理事 関東支部長
谷口 誠†	理事 九州支部長

HHT JAPAN（日本HHT研究会） (http://komiya.me/HHT_JAPAN/)

石黒友也	大阪市立総合医療センター	脳血管内治療科
小宮山雅樹†*	大阪市立総合医療センター	脳血管内治療科
公受伸之†*	島根大学 総合医療学講座	
杉浦寿彦	千葉大学	呼吸器内科
下平政史†*	名古屋市立大学	放射線科
大須賀慶悟	大阪大学	放射線科
識名 崇	市立池田病院	耳鼻咽喉科
三輪高喜	金沢医科大学	耳鼻咽喉科
森崎裕子	榊原記念病院	臨床遺伝科
山本慶子	千葉大学	呼吸器内科
西田武生	大阪大学	脳神経外科

問い合わせ： 小宮山雅樹 (komiya@japan-mail.com) まで

このHHT Q & A 50の著作権は、NPO日本オスラー病患者会とHHT JAPAN（日本HHT研究会）にあります。全体または一部を配布・転載は自由ですが、内容の改変の禁止と「[HHT Q & A 50: オスラー病患者会・HHT JAPAN編 \(2018年版\)](#)」の記載が必要です。記載された情報に関して、できる限りの配慮を払っておりますが、その正確性等に関して、NPO日本オスラー病患者会とHHT JAPANが、一切保証するものではありません。 2018年6月1日

目次

1. 診断・脳・脊髄	……………	石黒友也、小宮山雅樹	P1-3
2. 内科一般・消化管	……………	公受伸之	P4-5
3. 肺（内科的内容）	……………	杉浦寿彦	P6-8
4. 肺（外科的内容）	……………	下平政史	P9-10
5. 肝臓	……………	大須賀慶悟	P11-13
6. 鼻出血	……………	識名 崇・三輪高喜	P14-18
7. 遺伝関連	……………	森崎裕子	P19-21
8. 妊娠	……………	山本慶子	P22
9. スクリーニング	……………	西田武生	P23-24
10. 上記の項目以外	……………	公受伸之	P25-28
11. 用語集	……………	小宮山雅樹	P29
12. 患者会からのお知らせ	……………	村上匡寛	P30

最新のHHT診療可能施設の情報は、HHT JAPANのhome page
(http://komiyama.me/HHT_JAPAN/) やNPO日本オスラー病患者会の
home page (<https://www.hht.jpn.com>) で御確認ください。

1. 診断・脳・脊髄

Q1. 動静脈瘻（どうじょうみゃくろう）・動静脈奇形・シャントなどの言葉がよく出て来ますが、どんなものか、説明してください。

A1. 血液は動脈-細動脈-毛細血管-細静脈-静脈の順に流れていますが(図1A)、動脈と静脈が正常の毛細血管を介さずに直接つながってしまった状態を動静脈シャント（短絡）といいます。動静脈シャントは様々な血管奇形で認められますが、その代表が動静脈奇形や動静脈瘻です。いずれも細静脈を含む毛細血管の部分に病変があり、動静脈奇形は動脈と静脈がナイダスと呼ばれる異常血管を介してつながっており（図1B）、動静脈瘻は直接つながっています（図1C）。また動静脈瘻では短絡部の静脈が瘤状に拡張している（静脈瘤）ことが多いです。短絡部の手前の動脈を栄養動脈、すぐあとの静脈を流出（導出）静脈と呼びます。動静脈瘻や動静脈奇形では毛細血管を介さないため血流は正常よりも速く、流出静脈には正常よりも高い圧がかかっており、太く拡張しています。両者とも全身のどこにでもできますが、オスラー病の患者さんでは肺、脳、肝臓に多く認められます。

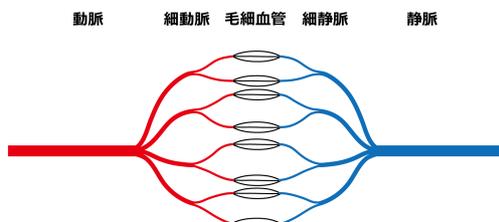


図1A: 正常血管のシエーマ

血液は動脈-細動脈-毛細血管-細静脈-静脈の順に流れている

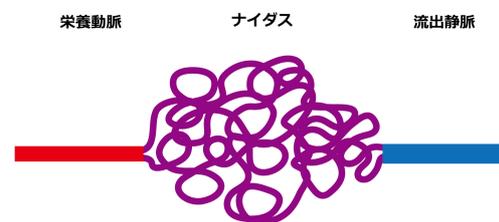


図1B: 動静脈奇形のシエーマ

動静脈奇形は動脈と静脈がナイダスを介してつながっている。

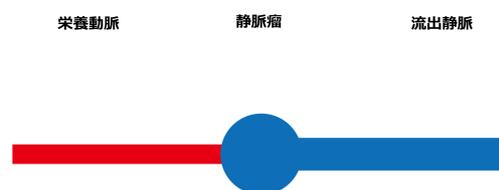


図1C: 動静脈瘻のシエーマ

動静脈瘻は動脈と静脈が直接つながっており、短絡部直後には静脈瘤を認めている。

1. Whitehead KJ, et al: Arteriovenous malformations and other vascular malformation syndromes. Cold Spring Harb Perspect Med 3:a006635.doi:10.1101/cshperspect.a006635, 2013

Q2. なぜ、オスラー病の患者には、血管奇形ができるのですか？

A2. オスラー病の原因遺伝子であるendoglin、ACVRL1(ALK1)、SMAD4はいずれも血管新生やリモデリングを調節しているTGF- β シグナル伝達系に参与しています。遺伝子は父親からのものと、母親からのもの一対からなっており、動物実験ではendoglinやACVRL1は一対の遺伝子の両方もが変異している場合（ホモ接合体）には胎児期に重大な血管発育不全が生じて致死的となります。一方、一対の遺伝子のうち片方のみが変異している場合（ヘテロ接合体）ではヒトと同じ頻度ではありませんが、生後に毛細血管拡張病変や動静脈奇形などの血管奇形が認められます。オスラー病に限らず血管奇形ができる詳細な機序はまだ分かっていませんが、オスラー病ではendoglinやACVRL1遺伝子の片方の変異によって、その遺伝子で作るタンパク質が不足するため十分に機能しない（ハプロ不全）ことで血管奇形が惹起されると考えられています。ただしオスラー病の患者さんでも全員に肺、脳、肝臓に動静脈奇形が形成されるわけではないので、遺伝子異常だけが原因ではなく環境要因も関与していると考えられています。

1. Whitehead KJ, et al: Arteriovenous malformations and other vascular malformation syndromes. Cold Spring Harb Perspect Med 3:a006635.doi:10.1101/cshperspect.a006635, 2013
2. Thomas JM, et al: Genetic and epigenetic mechanisms in the development of arteriovenous malformations in the brain. Clin Epigenetics 8:78 DOI 10.1186/s13148-016-0248-8, 2016

Q3. オスラー病はどのように診断するのですか？

A3. オスラー病の診断は臨床症状に基づくCuraçaoの診断基準に則って行われます。

Curaçaoの診断基準

1. 繰り返す鼻出血
2. 皮膚・粘膜の毛細血管拡張病変
3. 肺・肝臓・脳・脊髄の動静脈奇形や動静脈瘻、消化管の毛細血管拡張病変
4. 第一度近親者（両親、兄弟(姉妹)、子供）にオスラー病の患者さんがいる

以上の4項目のうち、3項目以上でオスラー病の診断は「確実」、2項目で「疑い」、1項目以下で「否定的」となります。16歳以降であれば、この診断基準でかなり正確に診断できます。オスラー病の子どもは繰り返す鼻出血や皮膚・粘膜の毛細血管拡張病変がまだ出現していないことが多いため、この診断基準は適応されませんが、遺伝子検査を行えばオスラー病かどうか診断できます。正確には90%程度で、遺伝子変異が認められますが、10%でオスラー病であるにもかかわらず遺伝子変異がみつかりません。遺伝子検査で変異がみつければ、子どもでも重篤な合併症を起こす可能性がある肺や脳の動静脈奇形があるかどうかをスクリーニングして、必要があれば予防的に治療を行うことが勧められます。遺伝子検査は他に家族歴のない「疑い」例（発端者の可能性がある）に対しても有用です。現在の日本ではオスラー病の遺伝子検査は保険適応がなく、保険診療で行うことができませんが、近い将来に認められると思います。

1. Shovlin CL, et al: Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). Am J Med Genet 91: 66-67, 2000
2. Komiyama M, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia in Japanese patients. J Hum Genet 59: 37-41, 2014
3. McDonald J, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. Front Genet 6: 1.doi:10.3389/fgene.2015.00001, 2015

Q4. オスラー病を診てもらうには、何科を受診すれば良いですか？

A4. オスラー病の患者さんは鼻出血なら耳鼻咽喉科、貧血や消化管出血なら内科、肺の動静脈瘻なら呼吸器内科・呼吸器外科（胸部外科）や放射線科、脳の動静脈奇形や動静脈瘻なら脳神経外科・脳血管内治療科と症状を出す臓器によって様々な診療科を受診する必要がありますし、遺伝に関する相談であれば遺伝カウンセラーへの受診も有用です。しかし残念なことに各科の担当医師のすべてがオスラー病のことを理解できていないのが現状です。したがってその病院（地域）でオスラー病の診療が可能で、症状に応じて該当科へ紹介を調整してくれる医師を受診する必要があります。HHT JAPANのhome page (http://komiyama.me/HHT_JAPAN/)またはNPO日本オスラー病患者会 (<https://www.hht.jp.com>) に医療施設情報があるのでご参照ください

Q5. 脳の血管奇形にはどのような治療法がありますか？

A5. オスラー病における脳の血管奇形は大きく脳動静脈瘻、脳動静脈奇形、毛細血管奇形の3つに分けられます。毛細血管奇形の頻度が最も高く、次いで脳動静脈奇形、脳動静脈瘻の順になります。

ナイダスのない脳動静脈瘻は小児、特に6歳以下で認められることが多く、治療法にはカテーテル手術と開頭手術とがあります。カテーテル手術ではプラチナコイルや接着剤（アロンアルファー）などを用いて動脈と静脈の短絡部を閉塞します。一方、開頭手術では短絡部を金属クリップで遮断します。より低侵襲であるカテーテル手術が選択されることが多く、症状を出していれば新生児でも行います。予定治療の場合、カテーテル手術であれば約7-10日間の、開頭手術なら約14日間の入院となります。

ナイダスを伴う脳動静脈奇形は30歳頃に診断されることが多く、治療法には開頭手術、定位放射線治療（ガンマナイフなど）、カテーテル手術があります。カテーテル手術は脳動静脈瘻と異なり完治よりも短絡している血流量を落とす役割となることが多く、したがって前2者が主な治療法になります。出血を起こした場合には再出血を予防するために開頭手術で病変の本体であるナイダスを切除・摘出することが検討されます。しかしナイダスの部位や大きさなどから開頭手術のリスクが高いと判断した場合には定位放射線治療が選択されます。定位放射線治療では正常脳に影響がない線量の放射線をナイダスに向かって様々な方向から照射して、結果的にナイダスにのみ高線量の放射線が照射されます。小児では全身麻酔が必要ですが、成人では局所麻酔での治療が可能です。しかし開頭手術とは異なり、その効果はゆっくりとしか現れず、ナイダスが消失するのに約2-3年はかかりますし、完全に消失しないこともあります。脳動静脈奇形の出血によって半身麻痺や失語症などの神経症状を認める場合には病変の治療のほかリハビリテーションが必要になります。出血を起こしていない脳動静脈奇形に対しては経過観察または定位放射線治療が選択されることが多く、定位放射線手術は2泊3日の入院で受けることが可能で、退院後すぐに学校や職場復帰できます。

毛細血管奇形は動静脈シャントを伴わない血管奇形で、大きさは10mm以下と小さなものです。出血を起こすことはほぼないため、経過観察となります。

1. Krings T, et al: Neurovascular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: imaging features and genotype-phenotype correlations. AJNR Am J Neuroradiol 36: 863-870, 2015
2. Faughnan ME, et al: International guideline for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 48: 73-87, 2011

2. 内科一般・消化管

Q6. 貧血の原因はなんですか？貧血の治療にはどんなものがありますか？また鉄剤を飲むとムカムカして飲めません。どうすればいいですか？

A6. 貧血の原因はいろいろありますが、オスラー病でみられる貧血は、鼻出血や消化管出血による失血のための鉄欠乏性貧血です。鼻腔奥の出血や消化管出血は気づきにくく、また徐々に進む貧血は症状が現れにくいので、重症になって初めて見つかることもしばしばです。ですから、35歳以上の患者さんは、症状がなくても、年に1回は血液検査で貧血（血色素、ヘモグロビン）の有無を調べなくてはなりません。貧血が鼻出血で説明できない場合には、消化管出血の有無を調べるために内視鏡検査が必要です。消化管病変は胃十二指腸に認めることが多く、まず胃カメラ、必要に応じ大腸カメラや小腸の観察のためにカプセル内視鏡を行います。

中等度以上の貧血は息切れ、動悸、頭痛、倦怠感（けんたいかん）や疲れやすさなどの原因になりますので、まず鉄の補充により自身の造血を促します。ほとんどはこれで改善しますが、重症例では輸血が必要となります。鉄の投与には、内服と静脈注射があります。過剰の鉄は全身の臓器に沈着してしまうため、注射の場合は必要な総投与量を計算して計画的に投与を行います。内服の場合は、消化管での吸収調節が働くため過量にはなりにくいですが、定期的な貧血、血清鉄や貯蔵鉄（フェリチン）の検査が望ましいです。

内服薬は数種類あり、吸収を良くし副作用を減らす工夫がなされていますが、それでも吐気・嘔吐・下痢などの消化器系副作用は多く、頻繁に使用されるクエン酸第一鉄では5%以上に見られます（添付文書より）。そのような場合には、内服時間の変更（食直後、就寝前）や投与量の調整（分割服用、一日量減量）、内服薬の変更（徐放剤、シロップ）、胃薬併用、注射薬への変更で解決できることが多いので、自己中断することなく主治医や薬剤師に相談してみましょう。また、鉄剤内服により便が黒っぽくなりますが、心配はいりません。貧血の程度によりますが、治療には少なくとも数か月を要しますので、投与量や投与期間は主治医の指示を守ってください。

1. Faughnan ME, et al: International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 48:73-87, 2011

Q7. 消化管の検査をする必要がありますか？どんなものがありますか？

A7. オスラー病患者さんでは、約7割に消化管毛細血管拡張症を認め、約4割に貧血の原因となる程度の消化管出血が認められます。貧血の見られない患者さんでは消化管内視鏡検査は通常行いません。年齢を重ねるにつれて消化管出血のリスクが増加することから、35歳以上のすべての患者さんでは1年に1度の貧血の検査を行います。50歳以上の患者さん、特に女性は消化管出血の高リスク群です。鼻出血では説明できない程の貧血を有する患者さんでは、出血源を特定するために消化管内視鏡検査が必要となります。一般的に消化管出血のスクリーニングには便潜血検査が汎用されますが、オスラー病の患者さんでは鼻出血の飲み込みのために偽陽性が多く適しません。

消化管毛細血管拡張症は食道～大腸まですべての消化管にできる可能性があります。胃・十二指腸に多く発生します。したがって、消化管出血が疑われた場合、まず胃カメラ、必要に応じ大腸カメラを行います。バリウムを用いた胃・大腸透視では病変はわかりません。小腸出血が疑われる場合は、これらの内視鏡では検査できないため、長さ約2cmのカプセル内視鏡を飲むことにより、長い小腸粘膜を観察します。カプセル内視鏡は、朝絶食下で服用し、2時間後から飲水、4時間後から食事が可能となり、約8時間後（夕方）に終了です。撮影は自動で行われ、腹部に取り付けた記録装置に画像が保存されます。

外来で通常の生活をしながら検査が可能です。オスラー病の消化管病変から大量あるいは急性出血になることはまれであり、その際は他の原因を考慮する必要があります。

1. Faughnan ME, et al: International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 48:73-87, 2011

Q8. 消化管からの出血にどんな治療法がありますか？

A8. 鉄剤の投与で改善しない重症貧血の患者さんは、出血が持続している可能性が高く、内視鏡を用いた止血術を考慮します。多くの出血は胃・十二指腸病変から生じるため、胃カメラを用いた止血術が有効です。

止血術には、アルゴンプラズマ凝固（ぎょうこ：APC）やクリッピングなどがあります。APCは、アルゴンガスを用いることで、電極を病変に接触させず均一に浅く通電でき、他の方法に比べてリスクが低く比較的簡便にできることがメリットと言われています。合併症は低率ですが、消化管穿孔があります。さらに止血困難な場合には内視鏡的結紮術（ないしきょうてき けっさつじゅつ：EVL）が有効との報告もあります。小腸出血が問題となる場合には、ダブルバルーン内視鏡という特殊な内視鏡による止血術が考慮されます。これは、二重の、風船付き内視鏡を用いて、小腸を手繰り寄せながら進めていくものです。しかし、オスラー病が全身の血管病である以上、これらの内視鏡を用いた止血術の効果は一時的であることが多いです。

止血作用を有する薬剤（トラネキサム酸）の内服を併用することもあります。塞栓症のリスクを伴うため肺動脈奇形の有無についてあらかじめ調べておく必要があります。多数の出血病変があり再発を繰り返すような治療困難な患者さんには、血管病変を安定化させることを目的とした以下の薬剤の全身投与が海外では行われています。骨粗しょう症治療薬であるバゼドキシフェンやラロキシフェン、多発性骨髄腫やハンセン病の一病型に適応のあるサリドマイド、悪性腫瘍治療薬であるペバシツマブなどがありますが、平成30年5月現在、日本ではオスラー病の適応はありません。

1. Faughnan ME, et al: International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 48:73-87, 2011
2. 遺伝性出血性末梢血管拡張症の診療マニュアル, 増補版 中外医学社

Q9. オスラー病だと寿命が短くなりますか？

A9. 過去の研究では、オスラー病患者さんの寿命は、一般住民と変わらないというものと数年短いというものがあります。最近の研究では、オスラー病患者さんの両親（オスラー病の親とそうでない親）の寿命を比較すると、オスラー病の親は3.3年寿命が短く、特にタイプ1は7.1年短いという結果でした。この差は合併症の多くなる45歳ごろから生じており、親世代では適切な検査と治療が行われていなかったことが原因と考えられます。2017年、クロアチアで開催された国際学会では、同じ研究グループが、各病変の検査と治療体制が整った現在の患者さんでは寿命に差はなかったと報告していました。

以上のことから、各病変の適切な検査と治療が重要であることが良く理解できます。医療界においてオスラー病の認知度が低い現状では、タイプに関わらず全ての病変が起こりうることを肝に銘じ、自ら検査を受け病気を管理していく姿勢が必要です。そして、約9割の未診断の患者さんに光を当てる活動も、患者さん会の重要な役割だと思えます。

1. De Gussem EM, et al: Life Expectancy of parents with Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. Orphanet J Rare Dis 11:46, 2016

3. 肺・肺高血圧症（内科的内容）

Q10. 肺の動静脈奇形があると、どんな症状が出ますか？

A10. 息切れやチアノーゼといった低酸素血症による症状、脳梗塞・脳膿瘍（のうのうよう：脳が細菌感染して化膿する）・心筋梗塞・心内膜炎といった奇異性塞栓によるもの、喀血（咳とともに血液が出てくる）や血胸（肺の外側に出血する）、そのほか偏頭痛・下腿浮腫・ばち指などが知られています。しかし、これらの症状がでるのはまれで、多くの方は自覚症状が出ません。

肺動静脈奇形（もしくは肺動静脈瘻）は、肺に血液を送る肺動脈と肺から血液が送り出される肺動脈が毛細血管を介さないで直接つながっている血管の奇形です。

肺は呼吸を司る臓器です。口や鼻から取り込んだ酸素（O₂）を血液に取り込み、かわりに二酸化炭素（CO₂）を血液から回収して口や鼻から放出します。もう少し具体的にいうと、全身の臓器を巡った後の静脈血が心臓の右側の部屋（右心系）を経て肺動脈から肺に送られ、肺の毛細血管で酸素と二酸化炭素を交換して動脈血となり、肺静脈から心臓の左側の部屋（左心系）を経て全身に送り出されます。

肺動静脈奇形があると、そこを流れる血液は肺の毛細血管を通過しないため、その血液は酸素を取り込めず、その分低酸素血症になります。その結果、息切れやチアノーゼといった症状が出ます。息切れは運動をするとう現し、静かにしていると息切れがおさまることが多いです。ただこの症状を呈する肺動静脈瘻は多くないことが分かっています。

肺のもう一つの役割として、「血液をきれいにする」役割があります。全身の臓器を巡った後の静脈血の中には、血栓（血のかたまり）や外部から侵入した細菌が入っていることがあります。これらを肺の毛細血管で濾し取ることで動脈血に混じらないようにする役割があります。

肺動静脈奇形があると、そこを流れる血液は肺の毛細血管を通過しないため、血栓や細菌が混じった血液が動脈血に混じってしまう可能性があります。そうすると血栓や細菌がいろいろな臓器にいつてしまい血栓症や感染症をおこします。これを専門用語で「奇異性塞栓症（きいせい そくせんしょう）」と呼びます。具体的には脳の動脈にこの血栓が達してしまうと脳梗塞、細菌が達してしまうと脳膿瘍を起こします。同じことが心臓に起こると心筋梗塞や心内膜炎をおこします。脳梗塞は体の麻痺が症状として出ますし、脳膿瘍はこれに加えて頭痛・発熱・意識障害をおこし両方とも命に関わることがあります。心筋梗塞や心内膜炎は胸痛や息切れなどの症状を起こしこれも命に関わることがあります。これも滅多に起きませんが発症した場合は重篤です。

肺動静脈奇形の血管の壁はものすごく薄くなっていることが知られています。滅多にありませんが、この壁が何らかの理由で破れてしまうと肺の中で出血します。肺の中で出血した場合は喀血（咳とともに血液が出てくる）や血痰（痰に血が混じる）があります。肺の外側に出血した場合は、肺と肺を入れている胸郭の間に血液が溜まり（これを血胸といいます）ひどい場合はこの血液が肺や肺の間にある心臓を押しつぶしてしまうことがあります。妊娠中に起きることが多いため気をつける必要があります。

そのほか偏頭痛（へんずつう）・ばち指（指の先が撥のように太くなる）といった症状が知られていますが、これらが肺動静脈奇形でなぜ起こるかは今のところうまく説明ができません。

Q11. 肺動静脈瘻がたくさん有ります。日常生活で注意すべきことを教えてもらえますか？

A11.

- ①歯の治療（抜歯など出血を伴うもの）をしたとき、動物や人に噛まれたり引っかかれたりしたとき、屋外で転んで怪我をしたときは、脳膿瘍予防のため抗生物質を予防内服してください。
- ②スキューバダイビングは空気による脳梗塞を起こす危険性があるためやめてください。
- ③高い山に登ったり、飛行機に長時間乗ると、急に息切れが出現することがあるので主治医の先生とよく相談してください。
- ④タバコを吸っている場合は禁煙をしましょう。規則正しい生活をしてください。

①歯の治療（抜歯など出血を伴うもの）をしたときや動物や人に噛まれたり引っかかれたりしたとき、屋外で転んで怪我をしたときに、その傷から細菌が血液に入り込むことがあります。その場合でも肺の毛細血管をその血液が通過するときに濾し取られてそこから先に細菌がいてしまうことはありません。ところが肺動静脈瘻があると、そこを流れる血液は肺の毛細血管を通過しないため、この細菌が混じった血液が動脈血に混じってしまう可能性があります。そうするとこの細菌がいろいろな臓器にいてしまい感染症をおこします。これを専門用語で「奇異性塞栓症」と呼びますが、この中で一番恐ろしいのが脳膿瘍（脳が細菌に冒されて化膿する）です。これを予防するために予防的に抗生物質を内服することが勧められます。どんな薬をどのように内服するかは副作用や他の薬との相性もありますので、主治医の先生とよく相談をしてください。

②スキューバダイビングをすると体に高い水圧がかかります。この影響で肺動静脈瘻内に大きな気泡（空気の塊）ができてしまうことがあります。これが頭に達して頭の動脈を閉塞してしまい脳梗塞を起こす危険が高いとされていますので、スキューバダイビングをすることは避けてください。

③高い山や飛行機の中は地表面よりも気圧が低く酸素濃度が薄くなっています。そのため元々肺動静脈瘻があると低下する動脈内の酸素の濃度がさらに低下して、地表面で生活しているときには起きない息切れ、チアノーゼといった低酸素血症の症状が出て、ひどいと急性呼吸不全になる可能性があります。主治医の先生とよく相談をしてください。とくに飛行機に長時間乗る場合は酸素を吸いながら乗った方がいい場合があります。

④規則正しい健康的な生活をしてください。

Q.12. オスラー病の肺動静脈瘻にはどのような検査が必要ですか？

A12. 一般的な採血検査、胸部X線写真、心電図検査、経皮的酸素飽和度（けいひてきさんそほうわど）もしくは動脈血ガス分析などに加えて、胸部CT検査、肺血流シンチグラムもしくは100%酸素吸入試験、さらに頭部MRI検査を行います。

まず胸部単純CT（必要であれば造影CT（「造影剤」という血管を見やすくする薬剤を静脈に注入しながら撮影するCT））を撮影して、肺動静脈瘻の病変の大きさや数、それぞれの病変の構造を詳しく調べます。同時に肺血流シンチグラム検査や100%酸素吸入試験で右左シャント率（簡単にいうと肺動静脈瘻に流れている異常な血液の流れの量がどれくらいあるか、ということを示す値です）を計測し、肺動静脈瘻がどのくらい悪い影響をおこしているかを調べます。経皮的酸素飽和度もしくは動脈血ガス分析も同様に動脈血の酸素の量を見ることで、肺動静脈瘻による影響を調べる検査です。

以上の2つの検査は、肺動静脈瘻に対してどのような治療を選択していくかを定めるために行います。

また肺動静脈瘻があると、症状のない脳梗塞を起こしていることがあるので、その有無を調べるために脳のMRI検査を行います。

Q13. オスラー病と肺高血圧症に関連性はありますか？

A13. はい、オスラー病に合併する肺高血圧症があります。

肺高血圧症（はいこうけつあつしょう）は何らかの理由で肺血管抵抗が上昇し、肺動脈の血圧が上昇（平均肺動脈圧が20mmHgを超える）していることをいいます。

オスラー病に合併する肺高血圧症の原因としては、ひとつは肝臓の動静脈瘻があることで心臓に負担がかかったり、門脈圧亢進症（もんみゃくあつこうしんしょう）があることが原因でおこる肺高血圧症があります。もう一つは肺の動脈側の毛細血管が、明確な原因がなく血管内腔が細くなったり狭窄したりすることで肺の血管抵抗が上昇し、それにもなって肺動脈圧が上昇することがあります。これを肺動脈性肺高血圧症と呼びます。この肺動脈性肺高血圧症をおこす遺伝子変異がいくつか分かっていますが、この遺伝子変異の中にオスラー病の原因となる遺伝子変異と共通のものがあることが知られています。実際全体の数%程度ですがオスラー病で肺高血圧症を合併することは知られています。

Q14. 肺高血圧症といわれていますが、日常生活ではどのようなことに注意すれば良いですか？

A14. 肺高血圧症の診断と治療に精通し経験の豊富な先生の指示に従って、きちんと決められた通り内服し、必要であれば指示通り酸素吸入をしてください。規則正しい生活をしてください。禁煙してください。

肺高血圧症は、かつては（2000年代の初めまでは）予後不良で、治療のきわめて難しい容易に死に至る病気でした。しかしここ最近では多くの治療薬が発売され、肺高血圧症の診断と治療に精通した施設であれば5年生存率（診断がついてから5年後に生存している患者さんの割合）は90%を超えるようになっています。主治医の指示通りにお薬を内服（最近では吸入のお薬や皮下に注射するお薬もあります。また重症例には24時間365日点滴する治療法もあります）してください。息切れといった自覚症状がなくても、心臓を守るために酸素吸入が必要と判断することがありますので、指示通り酸素吸入をしてください。

あとは規則正しい生活をしてください。運動制限などは主治医の先生とよく相談をしてください。

Q15. 肺動静脈瘻があると風邪などひきやすくなったり、感染しやすくなることも多いと聞きましたが本当でしょうか？

A15. 可能性はありますが、根拠は乏しいです。

肺動静脈瘻があると免疫が落ちる可能性を示唆する報告はありますが、その理由を明確に説明できません。ただし肺動静脈瘻があると、低酸素血症になっているため、風邪を引いた場合健常者より重症化する可能性は高いと思います。またQ11も参照してほしいですが、脳膿瘍（脳に細菌が感染して化膿する）や心内膜炎（心臓の内膜に細菌が感染して炎症を起こす）が起きやすいので、歯の治療（抜歯など出血を伴うもの）をしたときや動物や人に噛まれたり引っかかれたりしたとき、屋外で転んで怪我をしたときに、抗生物質を予防的に内服することが勧められます。

4. 肺（外科的内容）

Q16. 肺に病変があると、脳にも病気が起こるらしいですが、どうしてですか？

A16. 肺の血管には肺動脈と肺静脈があります。全身から戻ってきた血液は、肺動脈から肺の毛細血管に入り、この毛細血管で酸素を取り入れ、肺静脈に流れ、心臓を介してまた全身に送られます。

肺の動静脈奇形が生じている部分では、肺動脈と肺静脈が直接交通する状態となっており、全身から戻ってきた血液が毛細血管を介さずに、直接全身に送られます。そのため、この動静脈奇形を流れる血液は酸素を取り込むことができず、呼吸苦や運動時の息切れなどが生じます。

さらに、毛細血管は、血液中の血栓（血の塊）や細菌を除去するフィルターの役割も持っています。動静脈奇形を流れる血液は、そのフィルターを通らないので、血栓や細菌が除去されず、そのまま全身に流れてしまいます。このため、血栓が脳の血管に詰まると脳梗塞が生じ、細菌が脳内に入ると脳の中に膿がたまる脳膿瘍が生じる事があります。

Q17. 肺の病変の治療の方法とカテーテル治療は、実際どのようなものでしょうか？

A17. かつては外科的に動静脈奇形を切除する治療が一般的でしたが、最近は身体への負担が少ない、カテーテル治療が広く行われています。カテーテルとは、柔らかい細い管の医療器具であり、これを病変部分まですすめ、治療を行うのがカテーテル治療です。肺の動静脈奇形では、肺動脈と肺静脈が直接交通する状態ですので、この異常な交通を閉塞させることが肺の動静脈奇形に対するカテーテル治療の目的です。

カテーテル治療は局所麻酔で行いますので、術中、患者さんの意識はあります。一般的には足の付け根の部分の血管から、カテーテルを挿入します。このカテーテルを肺動脈まで進めます。この際に心臓を経由しますので動悸を感じる方もおられますが、通常はすぐに治ります。肺動脈までカテーテルが進んだら、血管造影検査を行い、肺の動静脈奇形の場所を確認します。その後、さらにカテーテルを肺動脈と肺静脈が直接交通している部分まで進め、器具を用いて閉塞させます。閉塞させる器具には、コイル（柔らかいバネのような金属製の器具）やプラグ（メッシュ状の栓の形をした金属製の器具）があります。このような器具を留置した後、再度血管造影検査を行い、閉塞を確認して治療を終了します。

合併症としては、術中にカテーテルに付着した血栓が肺静脈に流れ、その後心臓を経由して脳の血管に流れると脳梗塞が生じる可能性があります。コイルやプラグが肺静脈に流れると、同様に脳梗塞が生じる可能性があります。また、術中に動静脈奇形が破裂し、胸の中に出血が生じる可能性があります。しかし、いずれも起こる確率は非常に低いです。

また、術後に、閉塞に用いた器具の隙間から血流が再開することがあります。このような場合は再治療が必要となることがあります。

複数の肺の動静脈奇形がある患者さんは、複数回のカテーテル治療が必要になることがあります。外科的な手術に比べて体への負担は軽く、何度でも繰り返し行うことができます。小児の患者さんにも肺の動静脈奇形が見つかり、カテーテル治療を施行することがあります。この場合は、全身麻酔が必要になることもあります。

Q18. 肺の血管を詰めて大丈夫でしょうか？

A18. 基本的には問題ありません。肺の動静脈奇形のカテーテル治療の際に、閉塞させる部分は肺動脈と肺静脈と直接交通している部位のみです。この部位から正常な肺に分布する細い肺動脈が分岐している場合は、この細い肺動脈も合わせて閉塞してしまいますが、肺の機能に大きな影響を与えることはありません。術後に軽度の圧迫感や呼吸時の痛みが生じることはありますが、通常自然に軽快します。

しかし、オスラー病の患者さんの場合、ときに、肺動脈の血圧が高い「肺高血圧症」と診断される患者さんがおられます。この場合は、カテーテル治療によって肺の動静脈奇形を閉塞させると、肺高血圧症を増悪させる可能性がありますので、注意が必要です。

Q19. コイルで塞栓治療後は定期的な診察は必要ですか？

A19. 肺の動静脈奇形に対するカテーテル治療後は、閉塞させた部分に20-50%で血流が再開することが知られています[1,2]。血流が再開した場合は、脳梗塞や脳膿瘍が生じるリスクも再発していると考えられ、再治療が必要となります。

この血流再開が生じているかどうかを診断するため、術後は定期的な経過観察が必要と考えられます。どのくらいの期間の経過観察が必要かについては、現在のところ十分なデータは明らかとなっていませんが、オスラー病の患者さんについては、治療を行った病変以外の、非常に小さな動静脈奇形が大きくなっていくことも知られております。したがって、少なくとも数年に1度は、半永久的に定期診察を受けられることをおすすめします。

1. Remy-Jardin M, et al. Pulmonary arteriovenous malformations treated with embolotherapy: helical CT evaluation of long-term effectiveness after 2-21-year follow-up. Radiology. 2006;239(2):576-85
2. Hayashi S, et al. Efficacy of venous sac embolization for pulmonary arteriovenous malformations: comparison with feeding artery embolization. J Vasc Interv Radiol. 2012;(12):1566-77

Q20. CT検査で異常なしと言われましたが、今後、新たにできる可能性はありますか？

A20. 他の所見（鼻出血、皮膚症状、家族歴）から、オスラー病と診断されなかった場合は、今後新たに肺の動静脈奇形が生じる可能性はありません。

しかし、他の所見（鼻出血、皮膚症状、家族歴）により、オスラー病と診断された場合は、CTで検出できないような微小な動静脈奇形がすでに存在しており、それが将来的に大きくなり、CTで病変が検出されるようになる可能性はあります。オスラー病と診断された場合は、数年に1度でも結構ですので、定期的な検査をおすすめします。

Q21. 小さな肺の血管奇形があると言われました。治療した方がいいのでしょうか？

A21. 呼吸苦や運動時の息切れなどの症状がある場合や、脳梗塞や脳膿瘍の既往がある患者さんについては、小さな肺病変でも積極的に治療を行います。

これに対して、症状や脳梗塞や脳膿瘍の既往がない患者さんの、肺の動静脈奇形については、流れ込む肺動脈のサイズが3mm以上の病変が治療適応と以前は言われていました。最近では、それより小さな病変でも、脳梗塞や脳膿瘍のリスクがあるという報告があり、カテーテルが挿入できるようなサイズであれば、治療したほうが良いと考えられています。

しかし、一方で、小さな病変は、カテーテル治療の後に、血流の再発が多いことも知られるようになりましたので注意が必要です。また、複数の肺の動静脈奇形がある場合は、大きい病変だけを治療し、小さな病変はサイズを経過観察することが多いです。

5. 肝臓

Q22. 肝臓の血管奇形があることで、どんな症状が出ますか？

A22. 海外の報告では、オスラー病(HHT)の患者さんの44-77%に肝臓の血管奇形が見つかるといわれています。オスラー病には、HHT1やHHT2など原因遺伝子の違いにより、いくつかのタイプがありますが、肝臓の血管奇形は、HHT2に発生しやすい傾向があります。また、1:2~1:4.5の割合で男性よりも女性に多いようです。肝臓の血管奇形は、肝臓の一部に限局する小さな病変から、肝臓全体に広がる大きな病変まで、様々な形態があります。大多数の患者さんでは肝臓の血管奇形による症状はなく、肝機能も正常ですので、治療の必要はありません。しかし、約8%の患者さんでは、平均50歳以降に、重い症状が現れる可能性があり、病状に応じて治療が必要になります。

肝臓には、肝動脈、門脈、肝静脈など3種類の血管系が存在します。肝動脈は、肝臓で作られた胆汁の通り道である胆管に血液を送ります。門脈は、腸から吸収された栄養を肝臓に運ぶ経路として重要です。一方、肝静脈は、肝動脈や門脈から肝臓に流れ込んだ血液を心臓に戻す経路です。肝臓の血管奇形では、これらの血管の間に「シャント」と呼ばれる異常なつながり（短絡）ができます。シャントには、肝動脈と肝静脈の間、肝動脈と門脈の間、そして門脈と肝静脈の間にできる三通りの組み合わせがあります。個々の患者さんでは、どの組み合わせのシャントが主体かによって、症状も異なります。

例えば、肝動脈—肝静脈シャントでは、胆管（たんかん）を養う動脈の血流が減少するため（胆管虚血）、胆管が途中で狭くなって胆汁の流れが滞り、その末梢の胆管が拡張したり、袋状の嚢胞（のうほう）を形成することもあります。胆汁が停滞した胆管は炎症や感染を起こしやすく、腹痛や発熱の原因になります。また、肝動脈—肝静脈シャントでは、圧が高く勢いのある動脈の血流が直接静脈に流れ込むため、心臓に戻る血流が増加し、ポンプとしての心臓の働きに負担がかかります。このような負荷が心臓に長年続くと、やがて心臓の機能が低下し、「高拍出性心不全」と呼ばれる状態に陥ります。高拍出性心不全では、息切れ、全身倦怠感、疲労感、体のむくみ、不整脈などの症状が現れます。

肝動脈—門脈シャントがある場合、通常は圧が低く流れが緩やかな門脈に勢いの強い動脈の血流が流れ込むため、門脈圧が上昇する「門脈圧亢進症（もんみゃくあつ こうしんしょう）」と呼ばれる状態になります。門脈圧亢進症になると、肝臓が次第に硬くなり、本来肝臓に向かって流れるはずの門脈の流れが逃げ場を求めて、肝臓周囲の臓器に迂回路を形成します。その結果、胃や食道に静脈瘤ができて出血する恐れがあります。また、腸がむくんでお腹に水が貯まったり、血球成分を処理する脾臓が腫れて貧血や血小板の原因にもなります。

門脈と肝静脈シャントでは、本来、肝臓で処理されるはずのアンモニアや微量元素のマンガンなどが素通りして全身に流れるため、脳にも影響して意識障害や精神症状を起こす「肝性脳症（かんせいのうしょう）」と呼ばれる状態になります。

一方、シャントによる肝臓の血流異常によって、肝臓自体に「限局性結節性過形成（けっせつせい かけいせい）」や「再生性結節性過形成」と呼ばれる良性の結節（しこり）を作ることがあります。結節は数mmから数cmと大きさは様々で、多発することもあります。極めて稀に、悪性腫瘍である「肝細胞癌（かんさいぼうがん）」が合併したとする報告もありますが、オスラー病との因果関係は不明です。

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guideline: vascular diseases of the liver. J Hepatol 64:179-202, 2016

2. Buscarini E, et al. Natural history and outcome of hepatic vascular malformations in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Dig Dis Sci 2011;56:2166–2178
3. Garcia-Tsao G, et al. Liver disease in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. N Engl J Med 2000;343:931–936.
4. Lee JH, et al. Osler-Weber-Rendu disease presenting with hepatocellular carcinoma: radiologic and genetic findings. Korean J Hepatol 17:313-318, 2011

Q23. 肝臓にも病変ができるらしいですが、どんな検査が必要ですか？

A23. オスラー病に伴う肝臓の血管奇形は、自覚症状がないことが多いため、その存在診断には画像診断が必要です。画像診断のうち、最も身体への負担や影響が少ないのは、超音波（エコー）です。血管を映し出すカラーモードにより肝動脈、門脈や肝静脈の拡張蛇行やシャントが検出できます。さらにドップラーモードにより、血流の詳しい解析が可能です。超音波で計測した肝動脈の拡張や流速の程度によるグレード分類も提唱されており、心不全の状態と良く相関します。

造影CTは、肝臓の血管奇形の検出には非常に鋭敏な検査です。ヨード性造影剤を腕の静脈から注入すると、肝臓の血管が白く造影されます。肝臓の血管奇形は血流が多いため、周りの肝臓に比べて早いタイミングで造影されます。肝臓全体に血管奇形が広がる場合は、肝動脈、門脈や肝静脈の著しい拡張や蛇行が見られ、肝臓自体も不均一にまだらに造影されます。

肝臓の血管奇形により症状を有する場合は、肝臓以外の検査も必要です。例えば、高拍出性心不全の評価のため、心臓の超音波検査により、心臓の大きさ、形、壁の厚さや動き、血流の状態などを調べます。門脈圧亢進症があれば、食道や胃に静脈瘤ができていないか、胃カメラでチェックが必要です。肝臓や心臓の血行動態を詳しく調べるために、首や太ももの付け根から血管にカテーテルを入れて検査を行うこともあります。

また、血液検査により、肝機能・胆道系・血液凝固系の障害、貧血や血小板低下などをチェックする必要があります。画像診断に頼らずに、肝臓の血管奇形に伴う症状リスクを予測するために、①年齢、②性別、③血液中ヘモグロビン値、④血液中アルカリフォスファターゼ(ALP)値の4つの項目のスコアにより、低・中間・高リスクの3段階に分ける方法も提唱されています。

一方、オスラー病に伴う肝臓の結節の診断には、腹部超音波、造影CTや造影MRIが有用です。結節は数mmから数cmと大きさは様々で、多発することもあります。結節を詳しく調べるために、超音波で映しながら針で刺して組織を採取して病理検査を行うことを針生検といいます。しかし、オスラー病に伴う肝臓の結節は通常良性であり、肝臓の血管奇形による出血リスクもあることから針生検は避けるべきです。

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guideline: vascular diseases of the liver. J Hepatol 64:179-202, 2016
2. Gincul R, et al. Evaluation of previously nonscreened hereditary hemorrhagic telangiectasia patients shows frequent liver involvement and early cardiac consequences. Hepatology 48:1570-6, 2008
3. Buonamico P. et al. Liver involvement in a large cohort of patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia: echo-color-Doppler vs. multislice computed tomography study. J Hepatol 48:811-820, 2008
4. Wu JS, et al. Liver involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia: CT and clinical findings do not correlate in symptomatic patients. AJR Am J Roentgenol 187:W399-405, 2006
5. Singh S, et al. Identifying the presence of clinically significant hepatic involvement in hereditary haemorrhagic telangiectasia using a simple clinical scoring index. J Hepatol 124:131, 2014

Q24. 肝臓にも血管奇形があると言われました。治療はどんなものがありますか？また将来、どうなっていくのでしょうか？

A24. 肝臓の血管奇形は、肝臓の一部に局限してできる小さい病変から、肝臓全体に広がる大きな病変まで、様々です。ほとんどの患者さんでは、自覚症状がなく、肝機能にもあまり変化が現れません。従って、肝臓の血管奇形が見つかったからといって、無症状の場合は治療の必要はありません。しかし、一部の患者さんでは、加齢に伴い次第に症状が現れることがあります。

症状が現れる血管奇形では、肝臓の広い範囲に病変が広がっていることが多く、病状に応じた内科的治療が主体となります。例えば、高拍出性心不全を起こしている場合は、塩分摂取の制限、利尿剤、βブロッカー、強心剤、血管拡張剤、抗不整脈薬などが使われます。門脈圧亢進症や肝性脳症を起こしていれば、肝硬変の治療に準じた肝機能改善薬が使われます。胆管炎には、胆汁の分泌や排泄を改善する利胆剤や、抗生物質が用いられます。

内科的治療で効果が不十分な場合は、積極的治療として、肝臓移植（かんぞういしょく）や肝動脈塞栓術（かんどうみやく そくせんじゅつ）が考慮されます。肝臓移植は、重症の胆管壊死・高拍出性心不全・門脈圧亢進症に適応となりますが、日本ではオスラー病の患者さんにほとんど行われていません。海外の成績では、40例を対象に肝臓移植が行われたところ、心不全、大量出血や拒絶反応が原因で移植後間もない時期に8例（20%）が死亡しています。しかし、周術期を乗り切った例では、10年生存率83%と成績は良好です。一方、肝動脈塞栓術は、カテーテルを太ももの動脈から肝動脈に挿入して塞栓物質を注入し、肝動脈—肝静脈シャントを詰めて心臓の負担を減らすための治療です。しかし、胆管虚血や門脈—肝静脈シャント（肝臓への門脈血流が低下）がある状態で肝動脈を詰めると、肝臓や胆管の壊死が起こり、かえって命取りになる危険性があります。従って、肝動脈塞栓術は原則、避けるべきですが、肝臓移植の候補者にならない場合は、担当医とよく相談して慎重に判断しなければなりません。

また、オスラー病では、血管内皮細胞増殖因子（けっかんないひさいぼう ぞうしょくいんし: VEGF）と呼ばれるタンパク質が血液中に増加している傾向があります。海外では、従来、がん治療に用いられる抗VEGF阻害薬（一般名ベバシズマブ、商品名アバスタチン）がオスラー病にも使われ、肝臓の血管奇形による高拍出性心不全、胆管障害や門脈圧亢進症を改善する効果が報告されています。日本では、ベバシズマブは、大腸癌を始め悪性腫瘍に対する抗癌剤として販売されていますが、現在、オスラー病には保険適応がありませんので、保険診療で投与することはできません。海外の使用例では、ベバシズマブは、点滴による静脈内注射で2週間隔で6回反復投与されています。消化管出血、動脈血栓症、重症高血圧、腎障害、うっ血性心不全など重い副作用の危険性にも注意が必要です。

1. Chavan A, et al. Complications and clinical outcome of hepatic artery embolisation in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Eur Radiol* 23:951-957, 2013
2. Lerut J, et al. Liver transplantation for hereditary hemorrhagic telangiectasia: Report of the European liver transplant registry. *Ann Surg* 244:854-862, 2006
3. Dupuis-Girod S, et al. Bevacizumab in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia and severe hepatic vascular malformations and high cardiac output. *JAMA* 307:948-55, 2012
4. Vlachou PA, et al. Improvement of ischemic cholangiopathy in three patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia following treatment with bevacizumab. *J Hepatol* 59:186-189, 2013
5. Chavan A, et al. Emerging role of bevacizumab in management of patients with symptomatic hepatic involvement in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Hematol* 92:E641-E644, 2017
6. Buscarinie E, et al. Bevacizumab to treat complicated liver vascular malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasia: a word of caution. *Liver Transpl* 14:1685-1686, 2008

6. 鼻出血

Q25. 鼻出血の治療方法を教えてください。どうしても鼻出血が止まらない時は、どうしたらいいでしょうか？

A25.

1. 予防

オスラー病による鼻出血は、鼻内を保湿することで、軽症から重症までの患者さんまで、改善が得られます。マスクを使用したり、鼻孔に綿球をいれるだけでも効果はありますので、まずやってみることをお勧めします。

保湿の方法には、生理食塩水、軟膏、エストロゲン軟膏など様々あります。どの治療が最も効果が高いという証拠はありませんが、生理食塩水や軟膏などを使って保湿することは、副作用も少なく有効とされています¹⁾。

2. 自分でできる鼻出血時の対応方法

座位で、軽く下を向き、血液がのどに流れにくいようにして（口から洗面器などに出す）、ティッシュなどを詰めて鼻翼を押さえて圧迫します。

上記の対応でも止血しにくい場合には、病院から処方してもらった止血剤（ソープサン、アルジサイト銀など）を鼻孔に入れてから圧迫するとよりよいでしょう。

3. どんな時に病院に行くか？

大量の出血で貧血になった場合には、輸血が必要な場合もあるので病院を受診します。なかなか出血がとまらない際に、時として血の塊がのどを閉塞し、窒息に至る場合があります。血の塊がのどを塞ぐような場合には、救急車を呼んで病院を受診したほうがよいでしょう。ただ、オスラー病以外の一般的な鼻出血の際に、病院で用いられる一時止血用のエピネフリン（ボスミン）ガーゼは、オスラー病の鼻出血には効果がありません。このことは、一般の病院の救急医や当直医は知らないことが多いです。また、オスラー病以外の一般的な鼻出血に耳鼻咽喉科医が通常おこなう電気焼灼も、オスラー病の鼻出血には有効でないことが多いので、注意が必要です。

上記1、2の対応を行っても、鼻出血が多く、頻回に輸血が必要となったり、日常生活に支障をきたす場合には、手術や薬物治療が検討されますので、専門医を受診しましょう。

4. どんな治療法があるか？

オスラー病による鼻出血に対して行われる手術には、以下のものがあります¹⁾。

1. レーザー、電気凝固処置
2. 皮膚や頬粘膜による粘膜置換術
3. 血管塞栓術
4. 鼻孔閉鎖術

電気焼灼術は、処置を受ける患者さんのリスクが少なく、ある程度有効です。しかし、化学焼灼（硝酸銀など）やCO2レーザーは手術中の出血が止まらなくなることも多く、効果が低いといわれています¹⁾。KTPレーザーやバイポーラ電気メスが一般的に用いられます²⁾。電気焼灼は有効ですが、鼻出血の症状の軽い患者さんに電気焼灼を行うと、しばらくたったあと、かえって症状が強くなる場合もあるため、鼻出血がひどくなければ、早めに治療を開始する必要はないとされています²⁾。

粘膜置換術は、重症の患者さんで輸血の頻度を減少させ、生活の質（QOL）をある程度向上させる効果がありますが、鼻内のかさぶたや、乾燥感の副作用があります³⁾。

血管塞栓術は、短期的には効果はあるものの、一般的には、オスラー病の慢性的な鼻出血には効果がなく行われません¹⁾。

鼻孔閉鎖術については、少数ですが、鼻出血が停止して、生活の質の改善に効果があったと報告されています。しかし、患者さんは口呼吸しかできなくなります¹⁾。

複数の専門家らは、オスラー病の鼻出血の手術治療は、熟練が必要であるため、慣れている医師が手術を行う方が、正しい治療法の選択や、よい治療効果につながるとの見解で一致しています¹⁾。

薬物治療については、効果があることを証明する、よい研究がありませんが、エストロゲンとトラネキサム酸については、貧血の改善効果はなかったものの鼻出血には効果があったと報告されています¹⁾。

急性期の鼻出血への初期対応（どうしても鼻出血がとまらなくて病院を受診した際の対応）についても、よい研究報告はありませんが、鼻内に何かを詰めるということが最も多く行われています¹⁾。しかし、拡張血管は非常にもろいため、抜く際に、再出血してしまいます。そこで、軟膏を塗ったものを詰める、空気で膨らむものを詰めてから膨らまし、抜く前にしぼませると再出血の可能性が低くなります¹⁾。（筆者注、海外で一般的に用いられている、空気をいれて膨らませるタイプの鼻出血止血器具は、輸入するよう働きかけてはいますが、現在、国内で販売されていません。）

鼻内に何かを詰めても止まらない重症の鼻出血に対して血管塞栓を行った報告があり、80-100%に短期的な止血に成功しています。しかし、早期の再出血と、脳梗塞や組織の壊死などの深刻な合併症のリスクがあります。

1) Faughnan ME, et al: International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 48:73-87, 2011

2) Begbie ME, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. Postgrad Med J 79:18-24, 2003

3) Fiorella ML, et al: Outcome of septal dermoplasty in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Laryngoscope 115(2): 301-305, 2005

Q26. 鼻出血は、オスラー病のことをよくわかった先生にみてもらわないとダメでしょうか？

A26. はい。

Q25にも記載していますが、国際的なガイドラインにおいて複数の専門家らは、オスラー病の鼻出血の手術治療は、熟練が必要であるため、慣れている医師が手術を行う方が、正しい治療法の選択や、よい治療効果につながるとの見解で一致しています¹⁾。よって、オスラー病の鼻出血に対しての手術が必要なほど症状がある患者さんについては、よくわかった先生にみてもらわないとダメといえるでしょう。軽症で、鼻出血ではそれほど困っていない患者さんについては、手術・薬物治療は必要なく、専門家を受診する必要はありません。

一般の耳鼻咽喉科医は、オスラー病以外が原因による鼻出血は、ほぼ毎日、多くの患者さんを診察しています。しかし、オスラー病による鼻出血は非常に稀であるため、多くの耳鼻咽喉科医はオスラー病による鼻出血の診断及び治療の経験が非常に稀か、全くありません。

また、一般的な鼻出血と、オスラー病による鼻出血への対処方法が同じであれば、専門でない先生が治療を担当しても問題ないわけですが、通常の鼻出血には当然の治療が、オスラー病の鼻出血に対してはやっては良くない場合があります。そのため、軽症ではないオスラー病の鼻出血には、よくわかった先生が治療を担当すべきです。

考えられる問題点には、以下の点があります。

1. 電気焼灼治療を早期に始めすぎてしまうこと
2. 電気焼灼治療のために鼻中隔穿孔を生じてしまうこと
3. あまり効果のない治療を受けてしまう恐れがあること

鼻出血の多くは、オスラー病による鼻出血と同様に鼻内前方のキーゼルバツハ領域の血管が破綻して出血を起こします。鼻出血で耳鼻咽喉科を受診される場合、多くは緊急事態であるため、即座に治療が開始されます。出血を起こしている部位を電氣的または化学的に焼灼して止血することが通常行われます。また、オスラー病による鼻出血にも、電気焼灼はある程度は有効です。しかし、電気焼灼後には新生血管が増生するため、もともと軽症の患者さんでは、数ヶ月後には、もとの状態よりも悪化する場合があります。欧米の患者間での格言として、「できるだけ長い間、できる限りなにもしない」というものがあるそうです²⁾。鼻出血に対しての電気焼灼治療は、かなりひどい鼻出血か、毎日出血するなど、比較的悪化してから開始するのがよいとされています²⁾。

次に、電気焼灼には、強い電気の熱で焼灼しすぎると、鼻内で左右の鼻孔を隔てる鼻中隔という構造に穿孔（穴）を生じるという欠点があります。一度鼻内に穿孔が生じると、オスラー病による鼻出血の症状は悪化してしまうことが多いため、穿孔を生じないように慎重にレーザーやバイポーラ電気メスなどを用いて焼灼を行う必要があります。オスラー病と診断され、専門家のもとで治療をしても穿孔を生じることはありますが、一般の耳鼻咽喉科には、穿孔を来たしやすいモノポーラ電気メスしか置いていないことも多いです。しかも、オスラー病の鼻出血は、通常の鼻出血には有効な血管収縮薬の効果がなく、なかなか止血しないため、焼灼の回数や時間が長くなると、鼻中隔穿孔の可能性は高くなります。

最後に、3.ですが、オスラー病の鼻出血に対して、肺や脳の血管奇形の治療と同じ、血管塞栓治療が行われる場合があります。短期的には有効ですので、重症の鼻出血およびそれに伴う重症の貧血などがあり、止血しないと生死に関わるという急性期には必要な治療です。しかし、長期的には効果がないため、通常、オスラー病による慢性的な鼻出血に対して塞栓治療は行うべきではないとされています。

1) Faughnan ME, et al: International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 48:73–87, 2011

2) Begbie ME, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century. Postgrad Med J 79:18-24, 2003

Q27. 鼻の中の出血しそうな病変を毎回、焼いてもらっていますが、これでいいのでしょうか？
繰り返すことで止血困難になりますか？

A27. 条件付きで、はい。

オスラー病の鼻出血で病院を救急受診して、担当医がオスラー病と知らずに電気焼灼しても止血に有効でないばかりか、後述する鼻中隔穿孔の合併症が生じたり、治療後にかえって悪化する場合もあるので、注意が必要です。オスラー病の繰り返す慢性的な鼻出血に対しての焼灼処置はある程度有効とされています¹⁾。ただ、一旦焼灼治療を行っても、焼いた部分の鼻粘膜が治癒する過程で、再度、新たに異常な血管が鼻粘膜に出現するため、繰り返し焼くことが必要となります。繰り返すことで、止血困難になるということはありませんが、オスラー病による鼻出血は年齢とともに徐々に悪化していくことが多いため、繰り返しているうちに止血困難になったと感じる患者さんもおられるかもしれません。

また、焼灼治療は、鼻出血が軽症の段階で早期に開始しすぎると、むしろ悪化してしまう場合もあります。治療の開始時期は専門家と相談の上で決定する必要があります（Q26参照）。

オスラー病による鼻出血には、軽症例から重症例まで、鼻内の乾燥予防を行うことが基本的に重要です。面倒と感じて怠りがちですが、繰り返し焼いてもらっている間も、軟膏を塗る、鼻孔に綿球を入れるなどのケアを併用することで、焼く回数、頻度を減らせる可能性があります。

焼灼治療には、鼻中隔穿孔という合併症の問題もあります（Q26参照）。左右の鼻孔の間にある鼻中隔という構造（壁）に穴があいてしまうことをいいます。電気で焼く際に、鼻内の両面を強く焼いてしまうなどが原因とされています。特にモノポーラというタイプの電気メスで焼くと、その可能性が高いため、モノポーラタイプの電気メスは使わない方がよいとされています。一度鼻中隔に穿孔が生じると、気流などの問題から痂皮がつきやすくなり、鼻出血が悪化しやすくなります。そのため、鼻中隔穿孔をきたさないように慎重に焼灼を行うことが必要です。鼻中隔に穿孔をきたさず、出血部の鼻粘膜を焼くための器具として、以前はKTPレーザーが最もよいとされていました。粘膜の深い部分まではレーザーが浸透しないためです。しかし現在は世界中で販売が終了し、修理部品も製造されていないため、現在使われている施設でも故障すると使用できなくなります。そのため、現在はバイポーラ電気メス、特に低温で焼けるタイプのバイポーラ電気メスが使われることが多くなっています。筆者個人としても、以前はKTPレーザーを用いていましたが、これらのバイポーラ電気メスのほうが、KTPレーザーよりも効果が高いという印象をもっており、KTPレーザーがなくなると困るということはありません。

1) Faughnan ME, et al: International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 48:73–87, 2011

Q28. 内服薬で効果のある薬はないですか？

A28. オスラー病の鼻出血は、鼻の中の血管の壁が脆く（もろく）なって出ます。鼻の中は薄い粘膜の下に血管が集まっていますので、わずかな刺激でも出血しやすくなっています。血管の壁を強くする目的で、トラネキサム酸、ベータアドレナリン作動薬などがあります。また、女性ホルモンのエストロゲンは、血管の壁を強くするとともに、粘膜の性質を変える作用があると言われています。しかし、重症の方にはこれらの薬だけで鼻出血を完全に抑えることは困難です。

Q29. 鼻出血に対して日常生活で注意することを教えてください。

A29. 鼻の中の刺激をできるだけ少なくする工夫が必要です。鼻を強くかんだり、鼻くそを指でほじることは避けてください。また、適度な湿気を与えることも大切ですので、マスクの着用が両方の目的でお勧めします。鼻の中を水で洗うことも、固まった血液が溶けて出血の原因となりますので、好ましくありません。高血圧、肝機能障害、腎機能障害は鼻出血を起こしやすくなりますので、これらの病気の予防や治療も大切です。抗凝固薬、抗血小板薬などいわゆる血液をサラサラにする薬は鼻出血を止まりにくくする作用がありますが、必要で飲んでいる薬ですので、処方されている先生と十分に相談して服用の適否を決めてください。

Q30. 鼻出血以外に、どんなところから出血する可能性がありますか？

A30. オスラー病では、鼻の粘膜以外では唇や舌、口腔、咽頭の血管に拡張を認めますが、出血の可能性が高いのは刺激を受けやすく乾燥する機会の多い唇や舌、口腔がほとんどで、咽頭からの出血はあまりありません。また、全身の皮膚の血管拡張が起こりますが、同様の理由で、実際に出血しやすいのは、指や顔面の皮膚など、露出部からの出血がほとんどです。眼球から出血することはありませんが、まぶたの裏の結膜に血管拡張がある場合は、出血する可能性があります。

7. 遺伝関連

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（じょうせんしょくたい ゆうせいいでん）といえます。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、働きの違うタンパク質ができることとなります。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、両方と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。

Q32. 遺伝学的検査をするメリットとデメリットを教えてください。またどこで検査ができますか？

A32. オスラー病の診断は、臨床症状がそろえば診断できます。その意味では、診断のために遺伝学的検査は必須ではありません。ただし、オスラー病は年齢を経るごとに症状がはっきりしてくる傾向があり、若いうちには症状がそろわないことがしばしばあります。そんな場合には、遺伝学的検査で診断をつけることができます。

遺伝学的検査をするメリットは、オスラー病の確定診断にいたること、今後どのような合併症が現れるのかについて今までの報告からある程度の予測を行い、今後どの臓器を重点的に診察していくのかなど、将来起こりうる合併症に対する対策をたて、患者さん本人のフォローアップにつなげられる可能性などがあげられます。また、患者さんの遺伝子の変化が判明すれば、症状の出ていない家族に同じ遺伝子の変化があるのか調べることにより、早い段階で病気の可能性について知ることができます。逆に、御家族に遺伝子の変化が認められない場合には、その方はオスラー病の遺伝子を受け継いでいないことが判明するので、将来症状が出るかもしれない、という不安を打ち消すことができます。

一方、遺伝子診断で病気が判明する、ということは、患者さん自身が遺伝する病気であること、自分だけでなく家族も同じ病気である可能性がはっきりしてしまうこと、を意味します。その結果、患者さん自身の気持ちが悪くなる可能性があること、家族関係に不和が生じる可能性、生命保険の加入や婚姻、就職時の障害となる可能性が検査のデメリットとして考えられます。また、遺伝学的検査を受けても、結果が判明するとは限りません。つまり、見つかった遺伝子の変化が病気の原因なのかどうか、一人の検査結果だけからは判断できない場合があります。そのときは「オスラー病の原因変異である可能性は、現時点では判定できません」

という結果が返されることになります。この場合、期待通りの結果がえられずがっかりされるかもしれません。

実は、遺伝情報というのは、受精したての受精卵のときに全て決定されています。そして、その受精卵が細胞分裂を繰り返すことにより個体ができあがっていくので、基本的に、身体の全ての細胞は同じ遺伝情報を持っていますし、その情報は一生変化しません。つまり、遺伝学的検査では、一度調べた結果というのは将来にわたり決して変わることがない、ということを理解した上で、本当に自分にとってメリットのある検査かどうかを考え、デメリットの方が大きい場合には検査をしないという選択肢もあります。

検査のメリット・デメリットは一人一人異なります。自分にとって、また家族にとって、検査のメリット・デメリットは何なのか、検査をする前に十分考えることが大切です。そして、陽性の結果がでた場合にどう受け止めるのか、今後の方針に影響することがあるのか、などについて、あらかじめ、主治医や遺伝の専門の医師と相談しておくことをおすすめします。

遺伝学的検査は、現在、体制の整備が進められており、近い将来には全国からの検査が受け入れ可能になる予定で、その情報は、順次HPなどで公開していきます。基本的に個人からの依頼では受け付けはできませんので、必ず医療機関を通して検査を受けることとなります。また、検査の前には、臨床遺伝専門医による遺伝カウンセリングを受けることが推奨されています。保険適用外の検査ですので、研究で行われる一部の検査を除いて、検査費用は自己負担となります。

Q33. 子供に遺伝するのが心配で、妊娠に踏み切れません。どのように考えたらよいですか？

A.33. オスラー病は常染色体優性遺伝病のため(Q31)、子供には、性別にかかわらず50%の確率で遺伝します。ただ、同じ遺伝子の変化が原因でも、症状の出方は一人一人違いますので、子供さんに遺伝した場合、お子さんがどのような経過をたどるのかの予測はできません。患者さんご自身の経験から、お子さんへの遺伝について不安が高まっていらっしゃるのかもしれませんが、オスラー病について詳しい医師から、患者さんの一般的な経過や、最新の治療・管理方針などについてお話を聞くことで、より客観的に考えられるようになるかもしれません。

また、患者さんの中には生まれる前に胎児がオスラー病であるのか調べたいと考えられる方もいらっしゃるかもしれませんが、現在日本では、胎児がオスラー病であるのかを調べるための出生前検査を行うことはできません。(日本産婦人科学会は「出生前に行われる遺伝学的検査および診断に関する見解」を公表していますが、オスラー病では患者さんの症状に個人差があり、生後1年以内に亡くなるほど重篤であるとは言えないことから認められていません。)

お子さんに遺伝子の変化が受け継がれた場合、受け継がれなかった場合のそれぞれについて整理し、その上で、お子さんを持つということが、御夫婦にとってどんな意味があるのか、親としてどのようなことができるのか、ともに考えられることをおすすめします。その際には、患者さん自身の経験や病気についての知識、対処法がお子さんの健康管理に役立てられるかもしれません。

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に病気と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。全体としては、親からの遺伝の方が圧倒的多数です。

後天的な原因だけで発症することはありませんが、発症時期や重症度の個人差には、原因遺伝子以外の遺伝要因や、環境要因などの後天的要因も関与すると考えられています。

Q35. 子供への遺伝率に男女の違いはありますか？

A35. Q33の回答にも記載しましたが、オスラー病は常染色体優性遺伝形式をとりますので、男女差はなく子供には50%の確率で受け継がれます。ただ、症状の性差はあるようです。

Q36. 結婚前に、パートナーには、オスラー病患者であることを、話したほうがいいでしょうか？

A36. 患者さん一人一人で状況は異なるかと思いますが、結婚前にパートナーにオスラー病患者であることを、伝えた場合、伝えなかった場合、伝えずに後からわかってしまった場合、それぞれのケースのメリット・デメリットについて考えてみると良いと思います。遺伝カウンセリングなどで専門家の意見を聞きながらキチンと整理してみると、答えが出しやすいこともあります。また、結婚前にパートナーやそのご家族に伝える場合にも、遺伝カウンセリングを利用すると、より正確で客観的な情報が伝わりやすくなります。

8. 妊娠

Q37. 私はオスラー病患者ですが、安心して妊娠・出産が可能でしょうか？

A.37. 大概の妊娠出産は安心です。

まず、オスラー病患者さんで流産や奇形をもった赤ちゃんが生まれる確率は、通常の妊娠と変わりがないといわれています¹⁾。ただし、肺動静脈瘻のある方は妊娠中の合併症が多いといわれていますので、妊娠前までにスクリーニングを受け、治療が必要な肺動静脈瘻が見つかった場合、あらかじめ治療をしておくことが勧められます。また、妊娠前にオスラー病ないし肺動静脈瘻の診断がついていた方は、そうでなかった方と比べ生存予後がよかったとの報告もあります。妊娠前にスクリーニングを受けていなかった妊婦の方に関してですが、妊娠中の肺動静脈瘻による大出血は1.4%、死亡もわずか1%と極めて小さい確率であったとの報告がありますので、症状のない方のスクリーニングは出産後でよいのではないかと考えられます²⁾。

そのほかの合併症である脳動静脈奇形や脊髄動静脈奇形がある場合ですが、脳動静脈奇形があっても、妊娠により初めての頭蓋内出血の頻度は増えないといわれています³⁾。もし妊娠中に未破裂で何の症状もない脳動静脈奇形が見つかったとしても、出産されてから治療をするか否か検討することをお勧めします。

脊髄動静脈奇形の合併はオスラー病のわずか1%といわれています。また今のところ硬膜外麻酔で脊髄動静脈奇形を傷つけたという報告はありません⁴⁾。帝王切開をする場合には硬膜外麻酔による合併症を懸念し、全身麻酔が選択されるケースも多いようです。硬膜外麻酔の予定であれば、MRIによるスクリーニングを検討してもよいでしょう²⁾。肺高血圧症を合併されている方は、その程度により安全に妊娠・出産できるか検討する必要がありますので、主治医にご相談ください。

Q38. 出産は普通の産科でいいでしょうか？

A.38. 少ないながらも上に記載したような合併症があり、合併症が起きた際には一般の産科では対応が難しいことがあるかもしれません。また妊娠中は通常、鼻出血が悪化しますし、胃腸からの出血をおこした方の報告もあります。万が一の合併症を考え、妊娠前にスクリーニングをうけた総合病院での出産が望ましいと考えられます。

Q39. 妊娠前もしくは出産後に全身の動静脈奇形の検索は必要ですか？

A.39. Q37で述べたように、妊娠前に必要なのは肺動静脈瘻の検索です。脳動静脈奇形は御家族に脳動静脈奇形がある方、あるいは症状のある方にMRIでの脳の検査が勧められます。脊髄の検査は硬膜外麻酔を検討される場合、麻酔科医と相談の上、必要となるかもしれません。肝臓の動静脈奇形はあったとしても現時点では有効な治療法はないため、勧められません。出産後は、肺動静脈瘻の検査をしていなかった方は必要です²⁾。そのほかの臓器に関しては、症状のない方は急ぐ必要はないでしょう。

1) Goodman RM, et al: Outcome of pregnancy in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. A retrospective study of 40 patients and 80 matched controls. Fertil Steril. 18(2), 272-7, 1967

2) Shovlin et al: Estimates of maternal risks of pregnancy for women with hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): suggested approach for obstetric services. BJOG, 115(9):1108-15, 2008

3) Velt S et al: Cerebro-meningeal hemorrhage secondary to ruptured vascular malformation during pregnancy and post-partum. Neurochirurgie 46(2):95-104

9. スクリーニング

Q40. 私はオスラー病です。3歳の男の子がいますが、遺伝していますか？どこで調べてもらえますか？

A40. オスラー病があなたの子供に遺伝している可能性は50%です。それを調べる方法は、1) 遺伝子検査と2) 臓器のスクリーニング検査があります。HHT JAPANのホームページに全国の施設リストが掲載されているので、最寄りの施設の担当医や遺伝カウンセラーに相談することをおすすめします。

成人の場合はオスラー病であるかどうかをキュラソーの診断基準でほぼ正確に診断することができます。ただし鼻出血や皮膚粘膜の毛細血管拡張は年齢とともに出現してくるので、乳幼児の場合にはキュラソーの診断基準では正確に診断できないことが多いです。一方、遺伝子検査は年齢にかかわらず正確に行うことが出来るので、乳幼児には遺伝子検査が適していると言えます。

あなたが遺伝子検査で変異箇所を特定されている場合は、乳幼児でも採血による遺伝子検査だけでオスラー病が遺伝しているかどうかを調べることができます。あなたが遺伝子検査を受けていない場合、もしくは受けたものの変異箇所が特定されなかった場合には、あなたの子供の遺伝子検査だけで遺伝しているかどうかを断定することはできません。この場合には肺や脳のスクリーニング検査で治療可能な動静脈奇形がないか検査をした方がいいかもしれません。ただし、小さなお子さんの場合には検査に際して鎮静が必要なこともあるので、検査の種類や時期について担当医とよく相談して決めましょう。

Q41. スクリーニングは、どのタイミングで勧めた方がいいのでしょうか？

A41. 肺動静脈瘻による合併症は思春期ころから、脳動静脈奇形・動静脈瘻による出血は乳幼児から起こります。したがってスクリーニング検査は早ければ早いほどよいと言えます。

理想的には、まず遺伝子検査でオスラー病かどうかを調べましょう。オスラー病でなければ各臓器のスクリーニング検査を受ける必要はありません。オスラー病を引き継いでいることがわかった場合には各臓器のスクリーニング検査を受けましょう。但し、乳幼児の検査には鎮静が必要になることも多いので、担当医とよく相談して決めましょう。

Q42. どの臓器をどの検査でスクリーニングをすれば良いですか？

A42. 脳動静脈奇形の検出のためには頭部MRが適しています。数十分の検査時間の間はじっとしておく必要があるので、乳幼児に検査をする場合には薬物による鎮静が必要になることも多いです。

肺動静脈瘻のうち予防的治療の対象になる大きさの病変を検出するためには胸部CTが適しています。ただしCTは放射線被爆を伴うので、非侵襲型の検査（超音波エコーなど）で肺動静脈瘻の有無を事前に調べることも可能になりつつあります。

乳幼児に対する検査やその際の鎮静が可能かどうか、被爆を伴わない検査が可能かどうかは病院によって異なりますので、担当医とよく相談して決めましょう。

Q43. 毎年、検査する必要がありますか？

A43. 検査をして動静脈奇形が見つまっている場合、治療やその後の検査スケジュールについては担当医と決めましょう。

ある時点で肺や脳に動静脈奇形がみられなかった場合でも5年に1回程度の検査をおすすめします。

一般的には動静脈奇形は生まれた時点ですでに出来ているもので、成長とともに出来るものでは無いと考えられています。しかし、オスラー病の場合には成長とともに新しく出来てくる可能性が否定できません。ただし1年で急激に出来てくるわけではないので毎年検査をするのは過剰かもしれません。5年に1回程度の検査が妥当ではないかと言われています。

Q44. 体育や部活などで運動制限はありますか？

A44. 肺動静脈瘻があっても半数以上の方は全く無症状と言われていますが、通常よりも息切れしやすかったり運動負荷に弱くなったりする方もいます。運動制限が必要かどうかは病状によります。スクリーニング検査で臓器の動静脈奇形を指摘されている場合は運動制限が必要かどうか担当医とよく相談してください。

逆に、運動で全くしんどくならなくても動静脈奇形は隠れているかもしれません。無症状でもスクリーニング検査を検討しましょう。

10. 上記項目以外

Q45. オスラー病と診断された場合、日常生活で気をつけるところはありますか？

A45. 患者さんが有する病変によって注意する事柄は変わってきます。

肺動静脈奇形では、肺毛細血管が欠落しているため血栓・空気・細菌などが肺をすり抜けて全身に飛んで重篤な合併症を発症してしまう恐れがあります。そのため、治療の有無や奇形の大きさに関わらず、生涯にわたり、リスクを避けるための生活上の注意が必要です。具体的には、血栓症予防のため、長時間の体動制限を強いられるような旅行（航空機、長距離・夜行バス、列車など）では下肢運動や水分摂取を積極的に行い、弾性ストッキングの使用も検討してください。長時間にわたり座位姿勢を続けるようなライフスタイルにも注意が必要です。点滴や造影剤投与時には空気が混入しないよう病院のスタッフに配慮していただく必要があります。スキューバ・ダイビングでは、潜水してから海面に上昇する際に血管内に気体が発生することがあるので、原則は禁止が望ましいです。また、菌血症（細菌が血流に侵入すること）予防のために、歯科処置時の予防的抗生剤投与や適切な日常の口腔ケアが求められます。また、妊娠・出産時には肺動静脈奇形が悪化し破裂リスクが高まるため、事前の治療や出産後のフォローも重要です。

航空機による旅行に関しては、肺動静脈奇形の他に肺高血圧症を有する場合に問題となります。旅行の可否、機内での酸素吸入や治療用機器の持ち込み等について、主治医や航空会社とよく相談をして対処してください。

Q46. 最新の治療法や治療薬を教えてくださいませんか？

A46. 最新の治療については、理論や基礎研究段階のものから臨床使用されているものまで、また新しく開発を目指しているものから既存薬のオスラー病への効果を検討しているものまで様々な段階のものがあります。ここでは海外で患者さんを対象に臨床研究されている治療について触れます。

まず、血管病変を安定化させる薬剤として、ベバシツマブ（商品名：アバスチン）とサリドマイド（商品名：サレド）があります。日本では、前者は各種の悪性腫瘍、後者は多発性骨髄腫（たはつせいこつずいしゅ）などに使用されていますが、オスラー病の適応はありません。過去にこれらの病気を持つオスラー病患者さんに使用したところ、オスラー病の症状（特に出血）が改善したことが使用する発端となりました。薬剤により、オスラー病でみられる脆弱（ぜいじゃく）な血管新生を抑制し血管を強固にする働きが考えられており、強い副作用を避けるためいろいろな工夫が検討されています。最近、重症鼻出血に対してベバシツマブ鼻腔スプレーの効果を調べる2つの研究が行われましたが、残念ながら効果は証明されませんでした。鼻粘膜への局所注射なども試みられています。一方、ベバシツマブの点滴注射やサリドマイドの内服による全身投与の効果も期待されており、鼻出血や消化管出血、肝臓血管奇形を伴う肺高血圧症などへの有効性が報告されています。現在、副作用を最小限にするための投与量や投与方法の検討、動静脈奇形への有効性についても研究が始まっており、最も患者さんに近い新しい治療といえます。

他にも期待できる薬剤もありますが、その有効性と安全性が科学的に証明され実臨床で使用できるまでには、まだまだ時間が必要です。

1, Dupuis-Girod S, et al: Effect of Bevacizumab Nasal Spray on Epistaxis Duration in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. A Randomized Clinical Trial. JAMA 316: 934-942, 2016

2. Whitehead KJ, et al: Effect of Topical Intranasal Therapy on Epistaxis Frequency in Patients With Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. A Randomized Clinical Trial. JAMA 316: 943-951, 2016

Q47. 難病申請のメリット、デメリットを教えてくださいませんか？

A47. スモン病に端を発した日本の難病対策は、昭和47年難病対策要綱によって疾患の研究と医療費の公費負担がスタートしました。この特定疾患治療研究事業は56疾患が対象でしたが、公費負担の公平性と財政基盤の見直しの必要性から、平成27年「難病の患者に対する医療等に関する法律」が施行され、オスラー病も加わり、現在330疾病が指定難病となりました。

この制度は、治療方法の確立のための研究を推進することと、長期療養による医療費の経済的負担が大きい患者さんを支援することを目的としています。したがって、申請のメリットは、1) 医療費の助成を受けることができることと、2) 治療方法確立のための研究に役立つことです。

都道府県の窓口やインターネットから「臨床調査個人票」などの書類を入手し、難病指定医を受診します。対象疾病の診断基準と重症度分類は、疾病ごとに設定されています。個人票と必要書類を都道府県に提出し審査を受け、認定されると、指定難病医療受給者証と所得で定められた自己負担上限額管理票が送付されます。有効期間は原則1年以内で、継続する場合は更新申請を行います。尚、オスラー病は小児慢性特定疾病の対象でもあり、18才未満の小児の場合は自己負担上限額が半額になり負担がより軽くなります。

デメリットは、1) 書類等の手続きが煩雑、2) 難病と認定されることへの精神的負担、3) 生命保険等に関することなどが考えられます。生命保険に加入する際は、過去5年以内の健康状態と最近3か月以内の医師の診察・検査・治療・投薬の告知義務があり、一般的な生命保険への加入は難しくなるかもしれません。事実と反する告知は、契約上の問題となります。難病でも加入できる生命保険もあるようですが、保険料は一般のものより高くなります。個人情報の流出を危惧される方もおられますが、近年その取り扱いは厳しく、一般的には個人が特定されないようにデータ管理されているはずで

1. 難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/>
2. 小児慢性特定疾病情報センター <https://www.shouman.jp/>

Q48. 現在、オスラー病を治療できる病院・施設は全国に何力所ありますか？

A48. 日本でのオスラー病診断・治療の向上と患者支援を目的に、2013年7月HHT JAPANが設立されました。これに登録しているオスラー病診療が可能な医療機関は、2018年5月現在で全国43病院になり、HHT JAPANホームページに掲載されています。施設によって診療可能な領域は異なりますが、窓口となる診療科と連絡先が明示されており、「自分の症状をどこでみてもらったらよいかわからない」「子供の検査をどうしたらよいか」など、オスラー病診療全般に関して相談が可能となっています。このリストは、患者さんが最寄りの医療機関を探すときの資料として利用することを目的として作成されたもので、登録されていない病院では診てもらえないというわけではありません。

HHT JAPAN : http://komiya.me/HHT_JAPAN/bing_yuanrisuto.html

Q49. 注意を要する薬剤・サプリ・食事について教えてください。

A 49. オスラー病で問題となるのは、1) 出血を悪化させる成分と2) 血栓を作りやすくする成分です。

多くのオスラー病患者さんでは、高齢になるほど鼻出血、消化管出血が問題となりますので、出血を悪化させる薬剤には慎重であるべきです。これは一般的に「血をサラサラにする薬」と言われているもので（下記参照）、心臓病、脳血管疾患、血栓性疾患などの命の危険を伴うような生活習慣病の治療に用いられます。多くは長期間飲み続ける必要があります。投与量や期間はその病気の程度や治療法に左右されます。オスラー病診療ガイドラインでは「致命的な鼻出血はまれであり、重篤な内臓出血がなければ、適応があれば投与され

るべき」, 「投与前に耳鼻咽喉科紹介を考慮. 薬剤の適否は個々の危険と利益に基づいて決定. 」としています. 自己判断せずに, 主治医とよく相談し, 理解して対応することが重要です.

加えて, このような薬が必要とならないよう, 生活習慣病予防の重要性を強調したいと思います. 生活習慣病はサイレントキラーとも言われ, 複数の原因が無症状で長年積み重なり完成していくので, 若い時から注意が必要です. 具体的には, まず御家族に病気があれば自分もハイリスクと考えてください. 肥満, 喫煙, 運動不足, 高塩分・高カロリー・高脂質食, アルコールの飲み過ぎ, ストレス, 睡眠不足などを避け, 生活習慣を見直しましょう. 親のライフスタイルを改善することは, 子供の命を守ることです. 女性は更年期からリスクが急上昇します. 自覚症状が出にくいので, 定期検査を受け, 高血圧, 糖尿病, 高脂血症などあれば医師の指導を受けてください.

一方, 肺動静脈奇形がある場合には, 血栓を作りやすくする薬剤は塞栓症のリスクを上昇させるため注意が必要です. 止血剤 (トラネキサム酸等) や, 更年期障害治療薬・経口避妊薬・骨粗鬆治療薬として使用される女性ホルモン剤, ステロイドなどがこれにあたります. 各自の危険と利益に照らし合わせ, また代替治療の有無などを総合的に判断します.

サプリメントや食事に関して近年さまざまな情報があふれていますが, 多くは科学的根拠に乏しいものです. 逆に, ある疾患を有する患者さんにとっては危険な情報もあります. サプリメントや食事に関して, オスラー病に有効であることが証明されているものはなく, 不確かな情報に左右されないことが大切です. 患者さんに対するアンケート調査によれば, スパイス, アルコール, チョコレート, コーヒー, 赤ワイン, 魚油などが鼻出血に良くないものとして挙げられていますが, 科学的根拠としては十分ではありません.

1. Silva BM, et al: Lifestyle and dietary influences on nosebleed severity in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Laryngoscope 123: 1092-1099, 2013

2. Chamali B, et al: Dietary supplement use and nosebleeds in hereditary hemorrhagic telangiectasia - an observational study. Intractable Rare Dis Res 5: 109-113, 2016

代表的な抗血小板薬

アスピリン (バイアスピリン)、チクロピジン塩酸塩 (パナルジン)、シロスタゾール (プレタール)、ベラプロストNa (ドルナー, プロサイリン)、クロピドグレル (プラビックス)、プラスグレル (エフィエント)、サルボグレラート (アンプラーグ)、イコサペント酸エチル (エパデール)、 ω -3系脂肪酸 (EPA/DHA配合剤: ロトリガ) など

代表的な抗凝固薬

ワーファリン, アピキサバン (エリキュース), エドキサバン (リクシアナ), リバロキサバン (イグザレルト), ダビガトラン (プラザキサ) など

Q50. オスラー病について理解していただけない先生が多いですが, どのように対処すればよろしいでしょうか?

A50. 確かに, 日本の医療界においてオスラー病の認知度は決して高くなく, 失望されることもあると思います. そのような場合は, HHT JAPANのホームページに掲載されている「診療可能な医療機関」に相談してみるのも良いです.

オスラー病の認知度が低い理由はいくつかあります.

第一に, 年々更新される膨大な医学知識の中で, オスラー病の占める割合は大きくないことです. 現在, 指定難病は330疾患にのぼり, また世界では希少疾患は約7000疾患以上とも言われています. 医学各分野では, 毎年多くの新しい知見が生まれており, 現役医師にとってこれら全てを学ぶことは専門領域でも簡単ではありません. ある内科学教科書のオスラー病の記述は, 約2500ページ中, 血液内科領域に1ページ程

HHT JAPAN: 公受伸之

度のみです。多くの医師にとって「オスラー病の名前は聞いたことはあるが、診たことはない」のが現状なのです。

第二に、オスラー病の特殊性があります。例えば、希少難病の一つである肺動脈性肺高血圧症診療は、専門領域（循環器内科、呼吸器内科）が明確であるため、最近の研究・治療薬の発展をきっかけに大きく飛躍しています。一方、オスラー病は、病変によって担当する診療科は耳鼻咽喉科、脳神経外科、呼吸器科、放射線科、消化器科など多岐に及び、責任診療科がはっきりしないことが、研究や診療レベルの向上の妨げになっています。

このような障害を乗り越えるために、2013年HHT JAPANが設立されました。多数の診療科の専門医が集い、各自の専門以外の知識も共有し、それぞれの診療科に広げるよう、ゆっくりではありますが前進しています。現状を改善するためには、HHT JAPAN, NPO日本オスラー病患者会、そして患者さん自身の働きかけを粘り強く継続するしかありません。身近な医師と信頼関係を深め、オスラー病を理解していただけるよう皆さんから情報提供して働きかけ、医師とともに学ぶ姿勢が重要です。肺動脈奇形の患者さんは、歯科処置時の抗生剤投与に理解のある歯科医も必要です。また、患者会の役割も議論し発展させていきましょう。御自身、御家族、そして子供さんのためにも努力を継続しましょう。

HHT JAPAN ホームページ: http://komiya.me/HHT_JAPAN/

11. 用語集

動静脈瘻 (どうじょうみやく ろう) 動脈と静脈が、直接つながる病変	Q1を参照
消化管の内視鏡的結紮術 (ないしきょうてき けっさつじゅつ) 出血部位を内視鏡を見ながらクリップなどでくくること。	Q8を参照
脳膿瘍 (のう のうよう) 脳の中や表面に細菌により膿がたまること	Q10を参照
門脈圧亢進症 (もんみゃくあつ こうしんしょう) 腸から肝臓へ血流を運ぶ門脈の血圧が高くなること	Q22を参照
鼻孔閉鎖術 (びこう へいさじゅつ) 鼻孔を外科的に閉塞すること	Q25を参照
焼灼手術 (しょうしゃく しゅじゅつ) 電気や薬剤で焼いて治療すること。	Q25を参照
鼻中隔穿孔 (びちゅうかく せんこう) 左右の鼻腔の間を鼻中隔と呼び、この部位に穴が開くこと	Q26を参照
常染色体優性遺伝 (じょうせんしょくたい ゆうせいいでん) 常染色体にある遺伝子変異を片親からもらい症状を出す遺伝形式	Q31を参照

患者会からのお知らせ

NPO日本オスラー病患者会では患者・その家族に症状は有るが未診断の方に情報提供を行っており、患者会・勉強会・交流会などを開催し患者同士の交流や情報交換を行っています。

この疾患は医師にも認知度が低いため、ガイドラインにあるスクリーニング検査や治療をせずに放置することで、脳膿瘍・脳出血・肺出血など重篤な症状を発症することがあります。また、誤った診断や治療を受けると症状が悪化することがありますので、早期に専門医を受診する事をお勧めします。

ご質問やご相談がありましたらメールや電話で連絡ください。

NPO日本オスラー病患者会 理事長 村上匡寛

〒540-0037 大阪府中央区平野町1丁目2番6号304号室
TEL 050-5532-2970 090-3167-3927 FAX 050-3737-5059

URL <https://www.hht.jpn.com> E-mail info@hht.jpn.com

- ・理事 関東支部長 松岡 昇 matsuoka@hht.jpn.com
- ・理事 九州支部長 谷口 誠 taniguchi@hht.jpn.com