

## オスラー病患者の鼻出血を取り巻く環境に関する横断的調査

端山 昌樹<sup>1)</sup>, 米井 辰一<sup>2)</sup>, 前田 陽平<sup>1)</sup>,  
赤澤 仁司<sup>1)</sup>, 武田 和也<sup>3)</sup>, 津田 武<sup>1)</sup>,  
猪原 秀典<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>大阪大学大学院医学系研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学

<sup>2)</sup>市立東大阪医療センター耳鼻咽喉科・頭頸部外科

<sup>3)</sup>大阪市立総合医療センター耳鼻咽喉科

オスラー病（遺伝性出血性毛細血管拡張症）は全身に血管異常をきたすため様々な症状を呈するが、中でも鼻出血は有症率が95%以上と高いことが知られている。しかしオスラー病に伴う鼻出血に関して本邦では疫学的な調査は存在しない。オスラー病の鼻出血に対する治療の現状と満足度についてアンケート調査を行い、検討を行った。オスラー病患者を対象に、匿名で鼻出血の程度、鼻出血の予防法、鼻出血に対する治療歴、満足度、耳鼻咽喉科に対する要望などについて調査した。回答者は42名のうち、有効回答の得られた36名を検討対象とした。年齢中央値は53.5歳（17-83歳）、性別は男性19名、女性17名であった。34名（94%）が週1回以上の鼻出血があると回答した。耳鼻咽喉科を受診したことがあると回答したのは30名（83%）であった。治療歴はガーゼ留置16名、焼灼術18名、皮膚粘膜置換術4名であったが、治療満足度は低かった。耳鼻咽喉科に対する要望の約6割が耳鼻咽喉科医の中でのオスラー病の知識の普及に関することであった。耳鼻咽喉科でもオスラー病に対する取り組みはなされているが、十分にオスラー病患者に評価されていないと考えられた。今後、耳鼻科でもオスラー病に対して積極的な取り組みが求められると考えられた。

キーワード：オスラー病, HHT, 鼻出血, 耳鼻咽喉科, アンケート調査

## Cross-sectional Study of the Occurrence of Epistaxis in HHT Patients

Masaki Hayama<sup>1)</sup>, Shinichi Yonei<sup>2)</sup>, Yohei Maeda<sup>1)</sup>, Hitoshi Akazawa<sup>1)</sup>,  
Kazuya Takeda<sup>3)</sup>, Takeshi Tsuda<sup>1)</sup>, Hidenori Inohara<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Otorhinolaryngology—Head and Neck Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Higashiosaka City General Hospital

<sup>3)</sup>Department of Otorhinolaryngology, Osaka City General Hospital, Osaka, Japan

Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), also known as Osler-Rendu-Weber disease, is an autosomal dominant disorder. Epistaxis is the most common symptom and presents in more than 95% of the HHT patients. However, the occurrence and frequency of epistaxis in HHT patients are not well understood in Japan. We administered an anonymous questionnaire and obtained information regarding the degree, history, and treatment of epistaxis. Thirty-six valid responders were analyzed, 34 (94%) of whom suffered from epistaxis

more than once a week. Epistaxis appeared before the age of 19 years in 17 (47%) of the responders, but the median age of the HHT diagnosis was 40 years. Thirty (83%) of the responders underwent otorhinolaryngological examination. About half of the responders underwent either gauze-packing or coagulation treatment. However, these patients recorded low levels of satisfaction with the otorhinolaryngological examination. About 60% of the responders preferred to visit an otorhinolaryngologist who was familiar with both the symptoms and diagnosis of HHT. Thus, otorhinolaryngologists are now recommended in Japan for the diagnosis and treatment of HHT.

**Key words:** HHT, Osler-Rendu-Weber disease, epistaxis, otorhinolaryngologist, questionnaire

(2019年1月16日受稿, 2019年2月7日受理)

## はじめに

オスラー病はOsler-Rendu-Weber病<sup>1-3)</sup>, 単にオスラー病とも呼ばれるが, 1909年にHanesが遺伝性出血性末梢血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: 以下HHT) と名づけ, 現在はこれが一般的に使われている<sup>4)</sup>. わが国では「オスラー病」が慣用されており, 本論文では「オスラー病」を用いることとした。耳鼻咽喉科領域では難治性鼻出血の疾患として有名であるが, その実態は末梢血管拡張 (telangiectasia) と動静脈奇形 (AVM) が様々な臓器に出現する全身性の疾患である<sup>5)</sup>。臨床的診断基準にはCuraçau criteriaが用いられている<sup>6)</sup>。①繰り返す鼻出血, ②粘膜・皮膚の毛細血管拡張, ③肺, 脳・脊髄, 肝臓, 消化管などにある血管奇形, ④第1度近親者 (first degree relatives) に同様の症状がある。これら4項目のうち, 3項目以上該当すると確診 (definite), 2項目の該当で疑診 (probable), 1つ以下では可能性は低い (unlikely) とされる。常染色体優性遺伝疾患であり, その責任遺伝子についても同定されているが, 本邦では遺伝子検索に保険適応はない。

全身に血管異常をきたすため様々な症状を呈するが, 中でも鼻出血は有症率が高いことが知られている。本邦では5000-8000人に1名とされており<sup>7)</sup>, その95%が反復性鼻出血を経験するとされており, 最も多い症状である<sup>5,8)</sup>。また鼻出血の持続はオスラー病患者のQOLを損なう主要な因子の一つである<sup>9,10)</sup>。しかしオスラー病に伴う鼻出血に関して本邦では疫学的な調査は存在しない。今回我々は, オスラー病患者の鼻出血に関する現況を把握することを目的として, オスラー病患者会の協力を得て, アンケート調査を行い, 検討を行った。

## 方 法

2017年6-7月にオスラー病患者にアンケート調査を

行った。オスラー病患者会の協力を得て, オスラー病と診断された患者を対象とした。アンケート方法としてREDCap<sup>TM</sup>システムを用いたオンラインでの回答と, Web操作に不慣れな方にはアンケート用紙を用いた回答を併用し, すべて匿名で行った。調査項目は年齢, 性別, オスラー病の診断 (確定 or 疑い), オスラー病と診断された年齢, 鼻出血の程度, 鼻出血が多くなったと自覚した時期, 鼻出血に対する治療歴, 日常的に行っている予防法, 耳鼻咽喉科受診の有無・満足度, 耳鼻咽喉科医に対する要望などを取り上げた。

本研究は大阪大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得て行われた (承認番号17092)。

## 結 果

61名に依頼し, 回答者は42名であった。そのうちオスラー病確定診断症例は39名であった。有効回答の得られた36名を検討対象とした。回答者の性別は男性19名, 女性17名であった。また年齢中央値は53.5歳 (17-83歳) であった。回答者の鼻出血の頻度を図1に示す。全員が月に1回以上の鼻出血があると回答しており, 34名 (94.4%) が週1回以上の鼻出血があると回答した。毎日鼻出血があると回答したものは合計23名 (36.9%) であった。鼻

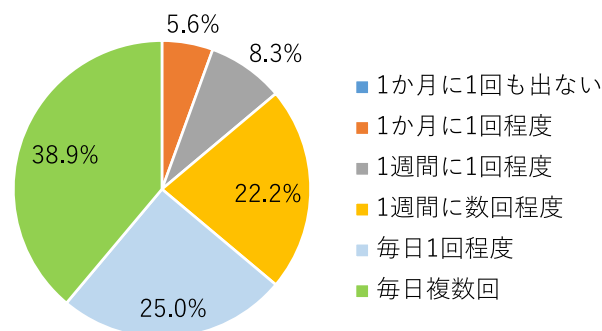


図1 鼻出血の頻度。1ヶ月に1回も出ないという回答者はいなかった。

表1 鼻出血の発症時期とオスラー病の診断時期

鼻出血がいつから多かったか			診断された年齢 (歳)	
年齢	回答者数 (人)	割合 (%)	(中央値)	(範囲)
～19歳	17	47.2	40	6-70
20～39歳	9	25.0	40	30-67
40～59歳	10	27.8	50	25-68
60歳～	0	0	—	

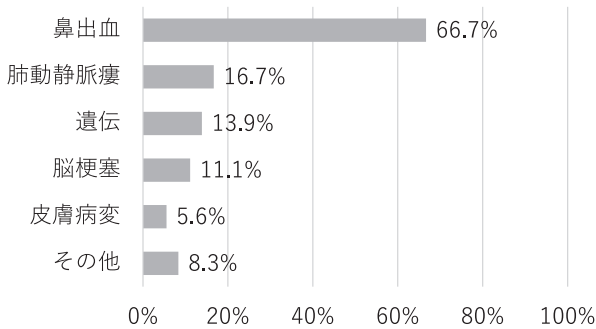


図2 オスラー病と診断された契機。自由回答のため、複数の症状を記載した回答者もいた。その他には消化管出血、上顎洞炎手術、会社の健康診断が含まれていた。

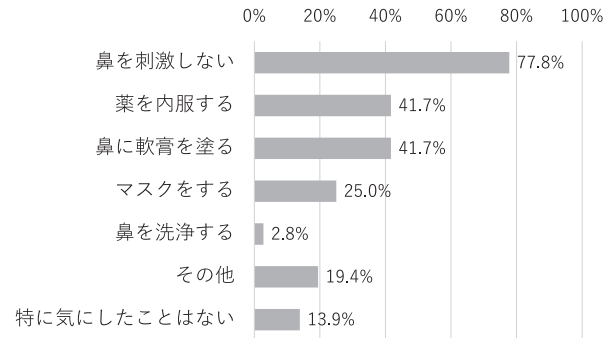


図3 鼻出血の予防に関するアンケート。複数回答可とした。その他では点鼻薬の使用、漢方薬の内服、油脂の塗布、食物に気を付ける、十分睡眠をとるなどの回答があった。

出血重症度スコア中央値は4.3 (0.9-8.4) であった。

鼻出血が多くなったと自覚した時期とオスラー病の診断時期についての調査を表1に示す。鼻出血が多くなった時期は19歳までが17名(47.2%)、20-39歳が9名(25.0%)、40-59歳が10名(27.8%)であった。一方で19歳までに鼻出血が多くなったと回答した17名がオスラー病と診断された年齢は中央値40歳であった。またオスラー病の診断の契機となった症状について図2に示す。鼻出血が最も多く66.7%であった。一方で肺動静脈瘻、脳出血・脳梗塞など、内臓病変により初めて診断がついた症例もそれぞれ16.7%と11.1%存在した。

鼻出血の予防のために心掛けていることについて質問したところ、鼻を刺激しないという回答が最も多く77.8%が行っていた(図3)。鼻に軟膏を塗る、マスクをする、鼻を洗浄するなど鼻腔の乾燥を防ぐ予防法をそれぞれ41.7%、25.0%、2.8%が行っていた。一方で19.4%が特に対策を行っていないと回答した。耳鼻咽喉科を受診したことがあると回答した30名(83%)に鼻出血の治療歴について質問を行った(図4)。半数以上がガーゼ留置、焼灼術の処置を施行されていた。皮膚粘膜置換術は4名(13.3%)に施行されていた。また耳鼻咽喉科受診歴のある回答者を対象に耳鼻咽喉科受診における満足度を調査したところ、満足度の中央値は16.5であった。また満足度

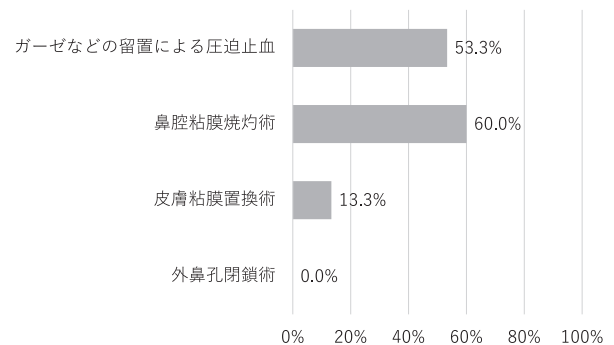


図4 鼻出血の治療歴。耳鼻科受診したことあると回答した30名を対象とした。複数回答可。

が20以下であった回答者が16名(53.3%)と半数を超えていた(図5)。耳鼻咽喉科に対する要望は22名からあり、その約6割が耳鼻咽喉科医の中でのオスラー病の知識の普及に関することであった(表2)。その他の意見として、鼻出血の新たな止血法の開発を求める回答も認められた。

### 考 察

本研究はオスラー病患者を対象として、鼻出血の発症時期・日常的な予防法・耳鼻咽喉科治療歴などに関する本邦における初めての調査である。オスラー病に関する疫学的な調査として本邦ではDakeishiらが秋田県におい

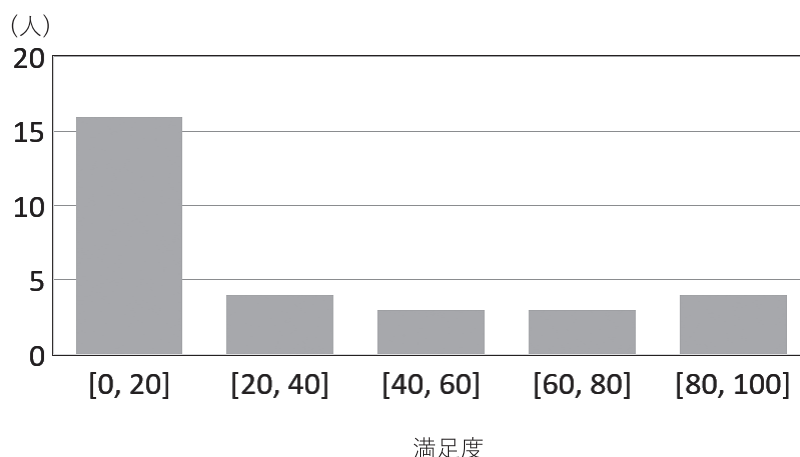


図5 耳鼻咽喉科受診における満足度。耳鼻咽喉科受診を行った30人を対象に、満足度をVASで評価してもらった。

表2 耳鼻咽喉科への要望

1. 間違っ診察，診断をして欲しくない。
2. 耳鼻科医に対するHHTの認知。
3. オスラー病を理解していただきたい。
4. この病を知って欲しい。
5. オスラー病に対する対応意欲が不足している。
6. 笑い飛ばされるので，せめて，話だけでも聞いてほしい。
7. オスラー病を知っている先生があまりいない。
8. オスラー病をもっと前向きに研究して欲しい。
9. オスラー病に関する知識の情報共有と，潜在的な患者の発見を希望します。
10. あまりオスラー病と関係ないように思っています。
11. オスラー病を知らない医師もいます。もっと関心を持って欲しいです。
12. オスラー病のことを知ってほしい。
13. 医療者へのオスラー病の知識の普及。
14. 開業医のオスラー病に対する認知度をあげてほしい。

耳鼻咽喉科に対する要望を自由回答で表記してもらった。一部抜粋。22名から回答が得られ，そのうち14名から耳鼻咽喉科医におけるオスラー病の知識の普及を訴える声があった。

るオスラー病患者を対象として行い，日本人におけるオスラー病の有病率は5000-8000人に1人と推定された<sup>7)</sup>。この調査では遺伝学的な疫学調査も行われており，日本人においてもENG (Endoglin) の遺伝子異常が多いことを報告している。またKomiyaらはオスラー病患者137名を対象に画像検査を行ったところ，脳AVMは19.9%，肺AVMは65.2%に認められたと報告している<sup>11)</sup>。この報告では95%に鼻出血を認めたと報告されている。しかしながら，オスラー病患者における鼻出血の程度や治療

歴などについて調査した報告はこれまでになされていなかった。

オスラー病では鼻出血の有症率が95-96%と言われており<sup>11,12)</sup>，94.4%が週1回以上の鼻出血を有するという今回の調査と概ね合致していた。Gonzalez CDらはHHT確定症例でも小児期は鼻出血の程度が軽症であることを報告している<sup>13)</sup>。それでも20歳までに50%が鼻出血を発症すると報告されており<sup>5)</sup>，17人(47.2%)が19歳までに鼻出血を発症していたという今回の調査結果と矛盾なかった。今回の調査では19歳までに鼻出血を発症していた患者であっても，診断された時期は中央値40歳と発症と診断時期に乖離を認めた。オスラー病は早期診断が求められる疾患であり，鼻出血の発症時期と診断時期に乖離があることは今後の改善の余地があると考えられる。オスラー病の早期診断が求められる理由は全身にAVMを合併する可能性があるためである。中でも最も多いのは肺AVMで約4割が合併する。肺AVMは咯血や胸腔内出血などの症状を引き起こすだけではなく，静脈血が動脈に流入するため一過性脳虚血発作，脳梗塞，脳膿瘍など重篤な全身の塞栓症状を引き起こすことがある。そのためオスラー病を疑う鼻出血の場合，内臓のAVMに関する適切なスクリーニング検査を受けさせることが重要である<sup>14)</sup>。オスラー病と診断された際にスクリーニングを行う対象となる臓器，頻度，検査方法については各国によってやや異なり，本邦でも今後の議論が必要と考えられる。

鼻出血に対する日常的な予防として鼻腔の湿潤化が鼻出血の予防として有効と考えられている<sup>5)</sup>。我々はワセリンを鼻毛部に塗る，生理食塩水など水分を点鼻する，綿花を外鼻孔につめる，マスクをするなどを患者に勧めている。今回の調査では鼻出血の程度は1週間に複数回

以上の鼻出血を有する回答者が31人と多く、中でも毎日複数回出血する回答者も14人いたのにもかかわらず、鼻腔の湿潤化を行っているのは50%のみであった。予防法の啓発が十分に行われておらず、今後知識の普及が必要と考えられた。また内服薬の使用は15名と多かったが、今回の調査では具体的な内服薬名については調査しておらず、詳細は不明であった。現在のところ、鼻出血に伴う貧血に対して有効というエビデンスを証明した内服薬や外用薬は存在しない<sup>5)</sup>。

オスラー病患者の大半が耳鼻咽喉科受診を経験していた。鼻出血に対する治療歴はガーゼなどによる圧迫や焼灼術など一般的な治療がほとんどで、皮膚粘膜置換術を経験している回答者も一部には存在した。市村は、軽症例には刺激低減のための軟膏塗布や外鼻孔テープ閉鎖を、中等症例には鼻腔粘膜焼灼、中等症から重症例には鼻粘膜皮膚置換術、最重症例は外鼻孔閉鎖術を行うアルゴリズムを提案している<sup>15)</sup>。オスラー病に対する鼻腔粘膜焼灼では鼻中隔穿孔の危険性を回避するために、レーザーを使用することが一般的であったが、赤澤らはコブレーターも有用であったと報告している<sup>16)</sup>。耳鼻咽喉科に対する要望として、意外なことにオスラー病患者は鼻出血に対する新規治療の開発より耳鼻科医にオスラー病の知識を持ってほしいという要望が多かった。耳鼻咽喉科受診に対する満足度が低い回答者が多かったが、その理由として、耳鼻咽喉科医のオスラー病に対する知識が不足している（と患者が考えている）ことが原因の一つであると考えられた。耳鼻咽喉科医におけるオスラー病の知識の普及がどの程度か調査した報告はないので、この指摘が妥当かどうかは判断が難しい。しかしながら患者の率直な意見に関しては医療者として耳を傾けるべきであり、耳鼻咽喉科医におけるオスラー病の啓発は行われるべきと考えられた。

本研究にはいくつかのLimitationが考えられる。第一に検討対象が少人数であることが挙げられる。第二にオスラー病の診断は自己申告であることである。第三に今回の調査の回答者であるオスラー病患者会では疾患に関する様々な啓発活動などを行っているため、鼻出血の予防に関して比較的病識が高い患者を対象としている可能性が考えられる。患者会に属していない患者は本研究の結果以上に鼻出血の予防法が浸透していない可能性も考えられる。また第四に鼻出血の発症時期や診断時期については診療録に基づいたものではなく、過去の記憶を基にしたアンケート結果であり、正確性に乏しい可能性があった。しかし第二から第四の項目に関してはこの種の匿名でのアンケート調査では当然起こりうることであ

り、やむを得ないと考えられた。

本研究は少人数を対象とした調査ではあるが、オスラー病患者の鼻出血に関する現状を明らかにした。オスラー病の鼻出血への日常的な予防は浸透しておらず、医療者・患者の双方に今後の啓発活動が求められる。また耳鼻咽喉科医の診療に関する満足度は高くなく、耳鼻咽喉科医としては残念な結果であった。確かに現在の医療ではオスラー病の鼻出血を完全にコントロールすることは困難である。しかし、日常の鼻出血の予防法などに関する教育や、鼻以外の内臓病変のスクリーニングや適切な他科への紹介など、行うべきことは多い。良好な患者医師関係のためには、耳鼻咽喉科医としてどのようにオスラー病と関わっていくべきか議論が必要と考えられた。

### ま と め

1. オスラー病患者会の会員に対して匿名でのアンケート調査を行い、鼻出血に関する問題点・耳鼻咽喉科医との関わりについて検討を行った。
2. オスラー病患者の多くは鼻出血の症状を有していたが、発症時期と診断時期に乖離を認めた。
3. オスラー病の鼻出血に対する予防法として、鼻腔の湿潤が有効とされているが、十分に浸透していなかった。
4. オスラー病患者の多くは耳鼻咽喉科の受診歴があるが、満足度は高くなく、耳鼻咽喉科医として、オスラー病の鼻出血に対して今後どのように関わるか、議論が必要と考えられた。

### 謝 辞

アンケートにご協力いただいたオスラー病患者会の会長である村上匡寛様と患者会の皆様に感謝申し上げます。

### 参考文献

- 1) Osler W : On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. Bull Johns Hopkins Hosp 1901 ; 12 : 333-337.
- 2) Rendu H : Épistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. Gaz des Hôpitaux 1896 ; 135 : 1322-1323.
- 3) Parkes Weber F : Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. Lancet 1907 ; 2 : 160-162.

- 4) Hanes F : Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). Bull Johns Hopkins Hosp 1909 ; 20 : 63-73.
- 5) Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, et al : International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. J Med Genet 2011 ; 48 : 73-87.
- 6) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al : Diagnostic curacao criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. Am J Med Genet 2000 ; 67 : 66-67.
- 7) Dakeishi M, Shioya T, Wada Y, et al : Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia in a local community in the northern part of Japan. Hum Mutat 2002 ; 19 : 140-148.
- 8) 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.
- 9) Geisthoff UW, Heckmann K, D'Amelio R, et al : Health-related quality of life in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Otolaryngol Head Neck Surg 2007 ; 136 : 726-733.
- 10) Zarrabeitia R, Fariñas-álvarez C, Santibáñez M, et al : Quality of life in patients with hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT). Health Qual Life Outcomes 2017 ; 15 : 19.
- 11) Komiyama MK, Erada AT, Shiguro TI, et al : Neuroradiological Manifestations of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia in 139 Japanese Patients. Neurol Med Chir (Tokyo) 2015 ; 55 : 479-486.
- 12) Plauchu H, De Chadarevian JP, Bideau A, et al : Age-related clinical profile of hereditary hemorrhagic telangiectasia in an epidemiologically recruited population. Am J Med Genet 1989 ; 32 : 291-297.
- 13) Gonzalez CD, McDonald J, Stevenson DA, et al : Epistaxis in children and adolescents with hereditary hemorrhagic telangiectasia. Laryngoscope 2018 ; 128 : 1714-1719.
- 14) Lupa MD, Wise SK : Comprehensive management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. Vol. 25, Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg 2017 ; 25 : 64-68.
- 15) 市村恵一 : オスラー病を疑うコツと鼻出血への対応の要諦. 日鼻誌 2018 ; 57 : 107-109.
- 16) 赤澤仁司, 前田陽平, 岡崎鈴代, 他 : オスラー病 (疑診例を含む) に伴う鼻出血に対するコブレーションシステムの使用経験. 日鼻誌 2017 ; 56 : 140-146.