

症例報告

口腔粘膜に症状を呈し75歳で診断された 遺伝性出血性毛細血管拡張症の1例

伊澤 優一*¹⁾ 山口 真吾¹⁾ 堅田 凌悟^{1,2)}
筑田 洵一郎²⁾ 高松 弘貴²⁾ 八十 篤聡²⁾
鈴木麻衣子²⁾ 鎌谷 宇明^{1,2)} 代田 達夫²⁾

抄録：遺伝性出血性毛細血管拡張症（hereditary hemorrhagic telangiectasis, Rendu-Osler-Weber 病：HHT）は常染色体優性遺伝の疾患で家族性に発症し、口腔、手指、鼻、耳、眼瞼結膜などに生じる多発性の毛細血管拡張や反復性の鼻出血を主徴とするまれな疾患で、難病指定されている。今回われわれは、口腔粘膜に症状を呈し75歳で初めて診断されたHHTの症例を経験したので報告する。患者は75歳の女性で、舌、硬口蓋、口唇、および口腔粘膜の点状紅斑のために来科した。舌の病変の生検の結果、拡張した毛細血管がみられ、免疫染色で血管内皮細胞はCD31、第Ⅷ因子に陽性、血管平滑筋細胞はSMAに陽性で、病理学的診断は平坦な血管内皮細胞が並ぶ拡張した毛細血管であった。この疾患について多くは医科からで、歯科からの報告は少ない。歯科医師は口腔内を診断・治療するため、この疾患について注意すべきである。

キーワード：遺伝性出血性毛細血管拡張症、オスラー病、口腔粘膜

緒言

遺伝性出血性毛細血管拡張症（hereditary hemorrhagic telangiectasis, Osler-Weber-Rendu disease；HHT）は常染色体優性遺伝の疾患で、家族性に発症し、口腔、手指、鼻、耳、眼瞼結膜などに多発性の毛細血管拡張や、反復性の鼻出血を主徴とするまれな疾患で、難病指定されている。今回われわれは口腔粘膜に症状を呈し高齢で診断されたオスラー病の1例を経験したので、免疫組織学的検索を行い、若干の文献的考察を加えて、その概要について報告する。

症例

患者：75歳，女性。
初診：X年4月。
主訴：口腔内の多発性点状紅斑。
現病歴：X-8年前，口腔内の点状紅斑に気付く

も症状がないため放置していた。しかし、点状紅斑の数が増大してきたことから、精査加療を目的に当科を受診した。

既往歴：高血圧症でアジルサルタン錠20mg/日を、高コレステロール血症にてピタバスタチンカルシウム錠1mg/日を内服中であった。反復性の鼻出血と鉄欠乏性貧血があり、鉄剤の内服で悪心があるため、通院中の内科診療所において週2回含糖酸化鉄注射液40mgの静脈内投与を受けていた。鼻出血で耳鼻咽喉科の受診歴はあったが、HHTについては指摘されていなかった。

家族歴：母親と長女に反復性の鼻出血の既往と、長女の左手掌に点状紅斑を認めた。

現症：

全身所見：体格中等度で栄養状態良好。

顔貌所見：眼瞼結膜（写真1A, B）と手指（写真1C, D）に多数の点状紅斑を認めた。

口腔内所見：口蓋（写真2A）、舌（写真2B）、お

¹⁾公益財団法人結核予防会新山手病院歯科口腔外科センター

²⁾昭和大学歯学部口腔外科学講座顎顔面口腔外科学部門

*責任著者

〔受付：2020年6月12日，受理：2020年11月16日〕

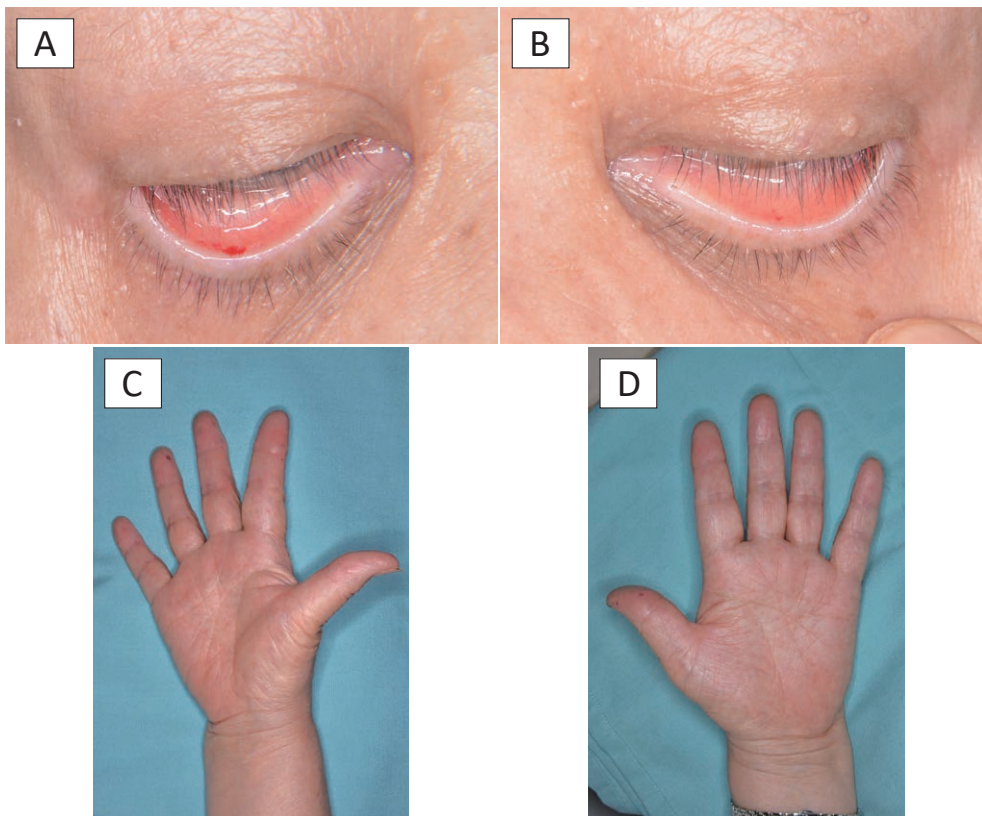


写真 1 顔貌写真

A: 右眼瞼結膜に毛細血管拡張を認める, B: 左眼瞼結膜に毛細血管拡張を認める,
C: 右手指に毛細血管拡張を認める, D: 左手指に毛細血管拡張を認める.

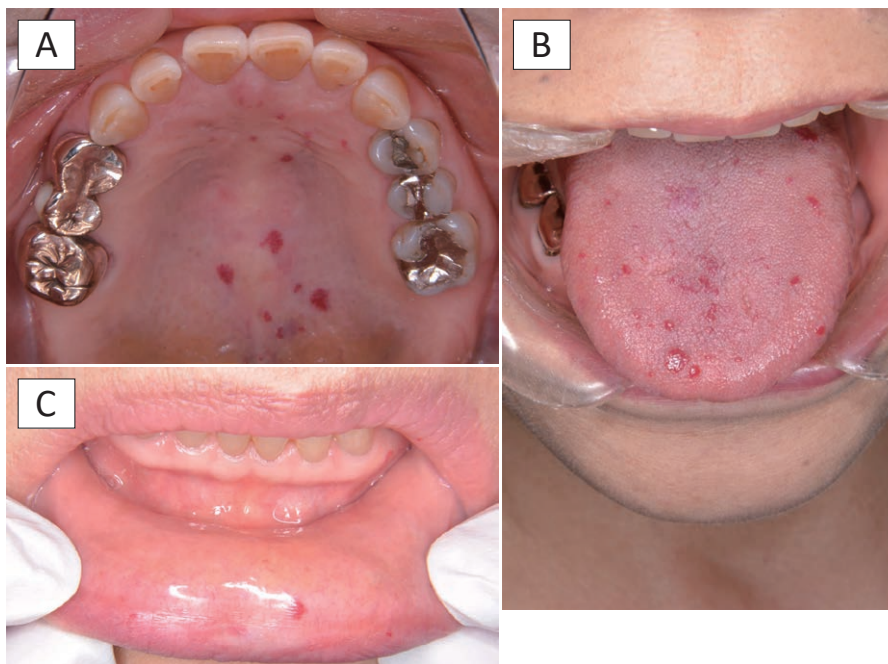


写真 2 口腔内写真

A: 口蓋に毛細血管拡張を認める, B: 舌背に毛細血管拡張を認める, C: 下唇に毛細血管拡張を認める.

表 1 初診時血液検査所見

採血項目	検査値
WBC	5,900 / μ l
RBC	384 10^4 / μ l
Hb	10.4 g/dl
Ht	32 %
MCV	76.7 fl
MCHC	37.4 %
Plt	31.0 10^4 / μ l
PT-INR	0.89
APTT	24.8 sec
TP	7.0 g/dl
Alb	4.4 g/dl
AST	21 IU/l
ALT	14 IU/l
BUN	15 mg/dl
Cre	0.9 mg/dl
Na	140 mEq/l
K	3.7 mEq/l
Cl	108 mEq/l
Ca	9.5 mg/dl
Fe	327 μ g/dl
TIBC	342 μ g/dl
UIBC	15 μ g/dl
CRP	0.01 mg/dl

よび口唇（写真 2C）に多数の 1～2 mm 大の点状紅斑を認めた。

臨床検査所見：当科初診時の血液検査結果は、RBC 384×10^4 / μ l、Hb 10.4 g/dl、Ht 32%、Fe 327 μ g/dl、TIBC 342 μ g/dl、UIBC 15 μ g/dl であった（表 1）。経皮的酸素飽和度は 98% であった。上部および下部消化管内視鏡検査にて消化管における毛細血管拡張は認めなかった。

画像所見：胸腹部 CT 画像、頭部 MR 画像および、MRA 画像にて明らかな動静脈奇形や動静脈瘤は認めなかった。

臨床診断：遺伝性出血性毛細血管拡張症の疑い。

処置および経過：HHT の診断基準を 2 項目満たしており、HHT の確定診断を目的に、舌背の点状紅斑の生検術を、その術前 2 時間前にサワシリン 250 mg を内服させて施行した。術後、口腔内の創部からの出血は認めず経過良好であった。

病理組織所見：多数の拡張した一層の菲薄な血管

内皮細胞によって被覆された血管がみられた（写真 3A）。免疫染色で血管内皮細胞は CD31（写真 3B）、Factor VIII（写真 3C）に陽性、および血管平滑筋細胞は SMA（写真 3D）に陽性で、正常血管内皮細胞であった。

病理組織学的診断：毛細血管拡張症。

考 察

HHT は日本において有病率が 5,000～8,000 人に 1 人程度¹⁾ のまれな常染色体優性遺伝の疾患である²⁻⁵⁾。HHT は診断が必ずしも容易ではなく、難病指定されている。診断には Curaçao の診断基準が用いられ、①鼻出血、②皮膚・粘膜の末梢血管拡張、③内臓病変（肺・脳・管・脊髄の動静脈奇形、胃腸末梢血管拡張）、④ 1 親等に同様の症状がある、の 4 項目のうち 3 項目以上で确实 (definite)、2 項目で疑い (probable)、1 項目以下では可能性が低い (unlikely) となる³⁾。本症例は①、②、④の 3 つを満たす確実例である。

HHT の症状としては鼻出血が 80% と高頻度に認められ⁶⁾、出血部位は通常の鼻出血と同様に Kiesselbach's plexus からの出血が多い⁷⁾。これまでの報告では、性差はなく⁸⁾、40 代の発生頻度が最も高いとされている⁹⁾。

皮膚・粘膜の毛細血管拡張は 74% に認められ、全身のどこにでも生じる可能性があり、最も多いのは舌で 62%、ついで口唇 32%、指腹 28%、顔面 10% と報告されている⁷⁾。口腔の病変は 58～79% の症例で出現するとされている¹⁰⁾。本症例は、眼瞼結膜、手指、舌、口蓋、および口唇に多数の血管拡張を認めたが、幼少期から鼻出血以外の出血は認めなかったとのことであった。脳の血管奇形は 16% の患者に、肺の動静脈瘤は 45% に、肝臓の血管奇形は 52% に認められる¹¹⁾。消化管の毛細血管拡張は 80% に認められ、消化管出血の原因となり、鼻出血とともに、慢性の鉄欠乏性貧血の原因となる¹²⁾。本症例は、胸腹部 CT 画像、頭部 MR 画像、MRA 画像で明らかな異常を認めず、鼻出血重症度スコアは 4.6 であり、HHT による鼻出血の反復が鉄欠乏性貧血の原因となり鉄剤が投与されていたと考えられた。

本疾患の 5～9% に脳膿瘍を合併するが¹³⁾、これは細菌による塞栓子が肺動静脈奇形 (pulmonary arteriovenous malformation; PAVM) による動静

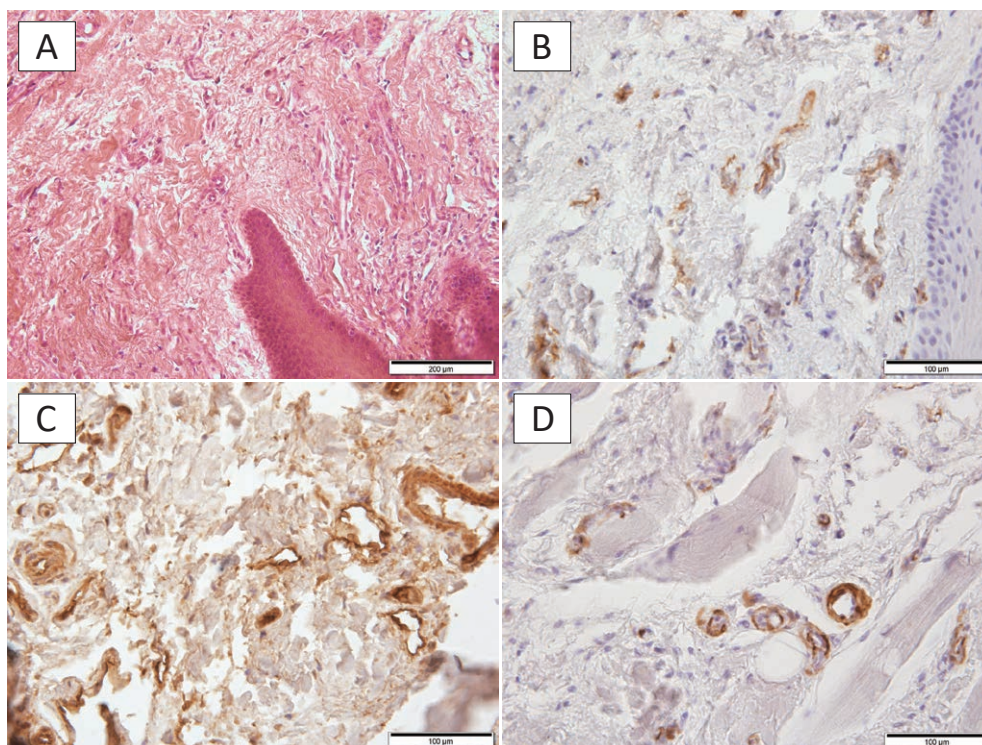


写真 3 病理組織所見

A: HE; 多数の拡張した一層の菲薄な血管内皮細胞によって被覆された血管を認める (×100), B: CD31; 陽性 (×200), C: Factor VIII; 陽性 (×200), D: SMA; 陽性 (×200).

表 2 口腔内症状を認めた遺伝性出血性毛細血管拡張症の報告

症例	報告者	診療科	年	年齢 (歳)	性別	口腔内症状	文献番号
1	立松ら	口腔外科	1974	17	女	舌からの出血	9
2	奥村	口腔外科	1978	57	男	口腔内からの出血	8
3	佐藤ら	口腔外科	1988	48	女	口腔内出血, 舌, 口唇, 硬口蓋の紅斑	19
4	真下ら	口腔外科	1995	56	女	舌, 口蓋の紅斑	20
5	小山ら	口腔外科	1996	56	女	舌の紅斑	21
6~8	稲見ら	耳鼻咽喉科	1998	54~73	女	舌, 口蓋, 口唇の紅斑	22
9	小野ら	口腔外科	2000	56	女	歯肉からの出血, 舌, 口唇, 口蓋, 頬粘膜の紅斑	23
10	吉村ら	口腔外科	2012	79	女	歯肉腫瘍, 舌の紅斑	24
11~43	市村ら	耳鼻咽喉科	2013	不明	不明	舌, 口唇, 硬口蓋, 歯肉の紅斑, 口腔出血	25
44	辻本ら	神経内科	2014	66	男	舌の紅斑	26
45~119	塩谷ら	呼吸器科	2014	不明	不明	舌, 口唇, 口腔粘膜の毛細血管拡張, 口腔内出血	27
120	自験例	口腔外科	2019	75	女	舌, 口唇, 口蓋, 頬粘膜の紅斑	

脈短路を介して体循環系へ流入し, 脳へ到達するためと考えられている¹⁴⁾. 歯科における観血的処置に関連した脳膿瘍の報告もあり¹⁵⁾, 良好な口腔清掃状態を保つとともに, 侵襲を伴う歯科処置の際には予防的な抗菌薬の投与が必要となる⁴⁾. そのため生検

術の際にサワシリンを予防的に投与した.

原因遺伝子は ENG (endoglin), ALK1 (activin receptor-like kinase type 1), GDF2 (growth differentiation factor 2), SMAD4 (small mothers against decapentaplegic) などが報告されており,

ENG 遺伝子に変異があるものを HHT1 (hereditary hemorrhagic telangiectasis 1), ALK1 遺伝子に変異があるものを HHT2, GDF2 遺伝子に変異があるものを HHT5, SMAD4 遺伝子に変異があるものを Juvenile Polyposis/HHT とされている¹⁶⁾。また、第5染色体に異常があり肺病変が多い HHT3 や¹⁷⁾、第7染色体の異常とされる HHT4 の報告もある¹⁸⁾。本症例では本人が遺伝子検査等を希望しなかった。

われわれが渉猟し得た本邦での HHT の報告の内、で口腔内の症状を認めた 120 例を表 2 にまとめた (表 2)^{8,9,19-27)}。この内で、耳鼻咽喉科からは 36 例、呼吸器科から 75 例、神経内科から 1 例であり、口腔外科からの報告は自験例を含めて 8 例で歯科からの報告は少なかった。口腔内に出血を認めたものは 120 例中 18 例であった。また口腔内に症状を訴えるのは、50 歳以降の女性が多い傾向がみられた。75 歳以降での報告は本症例を含めて 2 例と少なかった。鼻出血により耳鼻咽喉科へ受診することが多いが、本症例のように、口腔内の病変により診断に至る症例があるため、今後も歯科医師は本疾患を念頭に診察する必要がある。

結 語

口腔粘膜に症状を呈し 75 歳で診断された遺伝性出血性毛細血管拡張症の 1 例を経験したので、その概要を若干の文献的考察を加えて報告した。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) 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.
- 2) Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI, *et al.* Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med.* 1995;333:918-924.
- 3) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, *et al.* Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet.* 2000;91:66-67.
- 4) Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev.* 2010;24:203-219.
- 5) Govani FS, Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2009;17:860-871.
- 6) Smith CR Jr, Bartholomew LG, Cain JC. Hereditary hemorrhagic telangiectasia and gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology.* 1963;44:1-6.
- 7) 小宮山雅樹. 遺伝性出血性毛細血管拡張症. 脳卒中の外. 2015;43:193-200.
- 8) 奥村英彦. 出血性貧血がみられた Osler 氏病の 1 例. 日口腔外会誌. 1978;24:944-948.
- 9) 立松憲親, 高橋利典, 小島孝司, ほか. 舌に発生した出血性末梢血管拡張症の 1 症例. 日口腔外会誌. 1974;20:121-123.
- 10) Haitjema T, Westermann CJ, Overtoom TT, *et al.* Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease): new insights in pathogenesis, complications, and treatment. *Arch Intern Med.* 1996;156:714-719.
- 11) Giordano P, Lenato GM, Suppressa P, *et al.* Hereditary hemorrhagic telangiectasia: arteriovenous malformations in children. *J Pediatr.* 2013;163:179-186.
- 12) 小宮山雅樹. オスラー病の臨床診断. 日鼻科会誌. 2018;57:65-68.
- 13) Maher CO, Piepgras DG, Brown RD Jr, *et al.* Cerebrovascular manifestations in 321 cases of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Stroke.* 2001;32:877-822.
- 14) Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, *et al.* International guidelines for the diagnosis and management of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet.* 2011;48:73-87.
- 15) Mohler ER, Monahan B, Cauty MD, *et al.* Cerebral abscess associated with dental procedure in hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Lancet.* 1991;338:508-509.
- 16) Ruiz-Llorente L, Gallardo-Vara E, Rossi E, *et al.* Endoglin and alk1 as therapeutic targets for hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Expert Opin Ther Targets.* 2017;21:933-947.
- 17) Cole SG, Begbie ME, Wallace GMF, *et al.* A new locus for hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT3) maps to chromosome 5. *J Med Genet.* 2005;42:577-582.
- 18) Bayrak-Toydemir P, McDonald J, Akarsu N, *et al.* A fourth locus for hereditary hemorrhagic telangiectasia maps to chromosome 7. *Am J Med Genet A.* 2006;140:2155-2162.
- 19) 佐藤 修, 石井正俊, 大杉恵子, ほか. HLA による免疫遺伝学的解析を行ったオスラー病の 1 症例. 日口腔外会誌. 1988;34:899-906.
- 20) 真下 肇, 宗川勝彦, 武田元一. 口腔粘膜に発

- 症した Osler-Weber-Rendu 病の1例. 日口腔外会誌. 1996;42:197-199.
- 21) 小山由紀恵, 今谷哲也, 高森康次, ほか. 口腔粘膜症状を主症状とした Rendu-Osler-Weber 病の1例. 日口腔外会誌. 1996;42:1212-1214.
- 22) 稲見親哉, 上田範子, 横内載子, ほか. オスラー病3症例の口腔内所見. 口腔咽喉頭科. 1998;10:367-371.
- 23) 小野貢伸, 藤堂雅成, 船岡孝誠, ほか. 口腔粘膜に症状を呈した Rendu-Osler-Weber 病の1例. 日口腔外会誌. 2000;46:384-386.
- 24) 吉村仁志, 間 悠介, 近藤浩子, ほか. 上顎歯肉瘤に対し腫瘍切除を施行した遺伝性出血性毛細血管拡張症の1例. 日口腔外会誌. 2012;58:257-261.
- 25) 市村恵一, 菊池 恒, 今吉正一郎. オスラー病の口腔病変にどう対処するか? 口腔咽喉頭科. 2013;26:85-88.
- 26) 辻本考平, 森谷真之, 屋嘉恵子, ほか. 遺伝性出血性毛細血管拡張症において肺動静脈奇形を介し脳膿瘍を発症した1例. 臨床神経学. 2014;54:330-333.
- 27) 塩谷隆信. オスラー病 (遺伝性出血性末梢血管拡張症). 呼吸. 2014;33:845-855.

Oral manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasis

Yuichi Izawa^{*1)}, Shingo Yamaguchi¹⁾, Ryogo Katada^{1,2)},
Junichiro Chikuda²⁾, Hiroki Takamatsu²⁾, Atsutoshi Yaso²⁾,
Maiko Suzuki²⁾, Takaaki Kamatani^{1,2)} and Tatsuo Shirota²⁾

Abstract — Hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT), also known as Rendu-Osler-Weber disease, is a rare autosomal dominant disease characterized by fibrovascular tissue in the skin or respiratory or gastrointestinal mucosa. The common symptoms are anemia and recurrent hemorrhages. Here, we report a case of HHT with manifestations on the oral mucosa. A 75-year-old woman visited Shin-yamanote Hospital because of abnormal red spots on her tongue, hard palate, lips, and oral mucosa. She had been receiving an injection of iron supplementation for anemia due to recurrent epistaxis. Her mother and daughter had recurrent epistaxis, and the latter had palmer erythema. A biopsy specimen from the tongue revealed dilated capillaries which was stained by CD31, factor VIII, and smooth muscular antigen. The pathological diagnosis was dilated capillaries lined by flat endothelial cells. The clinical and histologic findings were consistent with the diagnosis of HHT.

Key words: hereditary hemorrhagic telangiectasis, Osler-Weber-Rendu disease, oral mucosa

[Received June 12, 2020 : Accepted November 16, 2020]

¹⁾Department of Dentistry and Oral Surgery, Shin-yamanote Hospital

²⁾Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Division of Oral and Maxillofacial Surgery, Showa University School of Dentistry

* To whom corresponding should be addressed