Osler 病に対する Nd-YAG レーザー治療

藤田 豪紀・高橋 光明・金井 直樹
大島 収・海野 徳二

Nd-YAG Laser Photocoagulation in Osler's Disease

Taketoshi Fujita, Mitsuaki Takahashi, Naoki Kanai,
Osamu Ohshima and Tokuji Unno
(Asahikawa Medical School)

Osler's disease (=hereditary hemorrhagic telangiectasia) is an autosomal dominant genetically transmitted disease characterized by abnormal peripheral blood vessels. Intranasal dermoplasty and estrogen therapy have proved to be successful for nasal bleeding. However, these therapies have several complications and sometimes fail to control bleeding. Recently, Nd-YAG laser therapy has been reported to be effective in Osler's disease. We describe here a patient with Osler's disease who has had repeated nasal bleeding for about 10 years. We treated him with laser photocoagulation using a contact Nd-YAG laser at low power settings (30~35 W, 0.5 sec). Laser therapy diminished the frequency and severity of hemorrhage without complications. Nasal mucosal tissue of the inferior turbinate showed massive fibroblastic infiltrations and capillary vessel clots with fibrin after laser operation. The Nd-YAG laser appears to be a useful therapeutic procedure for this disease.

Key words: Osler's disease, Nd-YAG laser, biopsy findings

はじめに

遺伝性出血性血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia) は、一般に Osler 病と呼ばれ、鼻出血を主訴として耳鼻科を受診することが多く、しばしば、治療に難渋する疾患である。本疾患の治療については、従来よりエストロゲン療法、鼻内皮膚移植術等が行なわれてきたがその有効性や合併症、副作用などの問題点が指摘されてきた。しかし、近年 laser が医

療に導入され、Osler 病の鼻出血に対して、Nd-YAG laser による鼻粘膜凝固術が施行され、優れた治療成績が報告されてきた。

今回我々は反復する鼻出血を主訴に来院した Osler 病症例に対し Nd-YAG laser による鼻腔粘膜の凝固術を施行し、良好な結果を得たので laser 治療の有用性および他治療との比較について検討を加え報告する。

症 例

患者: 38歳の男性.

主訴: 反復する鼻出血.

現病歴: 幼小児期には特に鼻出血は無かった. 30歳ころより鼻出血を繰り返すようになった. 近医耳鼻科にて電気凝固を数回施行されるも効果はみられなかった. 鼻出血は軽微な刺激でおこり比較的短時間だがときに多量であった. 昭和59年初めより鼻出血の頻度が次第に増加してきたため, 同年11月8日当科外来を初診した.

鼻内所見: 両側の鼻中隔, 中甲介前端, 下甲介前半分には, 多数の結節性の毛細血管拡張が認められ (図1), 吸引等の軽微な刺激により容易に出血した. 後鼻鏡所見では, 中甲介, 下甲介後端には毛細血管拡張を認めなかった.

身体所見: 顔面, 舌, 口腔粘膜, 手指先端, 眼瞼結膜に毛細血管拡張を認めた.

検査所見: 血液検査上, RBC 485万, Hb 14 と貧血は認めなかった. また, 出血時間, 凝固時間, 凝固因子に異常を認めなかった. 血小板数は16万と正常値を示していたが, エピネフリンに対する血小板凝集能は低下していた. Rumpel-Leede 現象は陽性であった. 胸部X線および頭部CT にても異常を認めなかった. 消化管の内視鏡検査では, 十二指腸に多発性の糜爛が確認された.

組織所見: 左中甲介より鼻粘膜組織を採取した. 粘膜固有層には多数の拡張した毛細血管像

が認められた (図2).

家族歴: 本症例の母親も鼻出血を繰り返しており, 鼻腔内, 舌, 口腔粘膜に毛細血管の拡張を認めた. 本症例は8人兄弟の末子であり, 長女は1歳のとき死亡しているため本疾患の存在は明らかではない. 長男と四女以外の4名は反復する鼻出血を訴えているが, 受診が困難で毛細血管拡張の有無については確認していない. 次女は脳動静脈奇形によるクモ膜下出血にて45歳で死亡している (図3).

外来治療経過: 外来通院にて, 鼻吸入, 軟膏塗布, 化学凝固, 電気凝固等試みたが効果がなく鼻出血を反復するため Nd-YAG laser による治療を計画し, 入院となった.

入院時治療: 1989年3月29日, 全身麻酔下に接触型 Nd-YAG laser (図4) にて両側の鼻中隔, 中甲介前端, 下甲介前半部の鼻粘膜を全体的に凝固した. laser の出力は 30~35 W, 発射時間は 0.5~1.0 sec で総発射数785回, 総エネルギーは 18339 Joule であった. 術後, 鼻腔内には多量の痂皮が付着し鼻腔粘膜は浮腫状に腫脹したが2週間ほど経過すると鼻腔粘膜の腫脹は消退し粘膜は全体的に平滑になった.

図1 左中甲介 (A), 下甲介 (B) 表面には多数の毛細血管拡張が認められた. 矢印 (↑) は中甲介表面の比較的大きな毛細血管拡張を示す.

図2 鼻粘膜組織所見: 表面は扁平上皮により覆われその直下には多数の拡張した毛細血管像 (↑) が認められる.

また、鼻中隔穿孔等の合併症はみられず4月14日退院し外来で経過観察を行なった。鼻出血は術前に比べ激減したが、時に軽度のものがあり、鼻内所見で数カ所の毛細血管拡張が凝固されずに残っていることが明らかになった。この残存部位からの鼻出血と考え、2カ月後、局所麻酔下に残存する病変部位と平滑になった鼻粘膜を病理組織として採取した後、Nd-YAG laserにて凝固した。

その後外来で経過観察中であるが、鼻出血はみられず、鼻腔の乾燥感、鼻閉等の特別な症状の訴えはない。

治療後の組織所見(図5):表層には重層扁

平上皮が見られ、下層の毛細血管には血栓が形成されている。さらに粘膜固有層には膠原繊維の増加が認められた。

考 察

Osler 病の報告は1864年に Sutton¹⁾ が、反復する鼻出血、皮膚の血管拡張、消化管出血を有する症例について記述したものが最初であり、その翌年には、Babington²⁾ が遺伝傾向をもつ鼻出血の家系について報告している。

その後、William Osler³⁾ が1901年に本疾患を遺伝性、反復する鼻出血、毛細血管拡張の三主徴を有する疾患と定義して以来、一般的に Osler 病と呼ばれている。

組織学的には、1909年に Hanes⁴⁾ が光顕レベルで毛細血管の拡張を証明し、さらに Jahnke を初めとする電顕による微細構造の検討により⁵⁾⁶⁾、血管内皮細胞の菲薄化、細胞内小器官の減少等が証明され、本疾患の臨床病態が主に血管内皮細胞で構成される毛細血管の異常であることが明らかになってきている。このような組織学的異常により本疾患の毛細血管は軽微な機械的刺激により容易に断裂し、臨床的に問題となる鼻出血や消化管出血を引き起こすと考え

図3 家系図: 矢印(↑)は患者を示す。(†)は死亡を示す。

図4 接触型プローブ

図5 laser凝固術後の鼻粘膜組織所見:毛細血管周囲には膠原線維(A)の増加が認められ、拡張した毛細血管内には血栓形成が認められる(B)。

られている。また、本疾患は以前は止血系の異常はないとされていたが、近年、血小板のエピネフリン凝集能の低下が報告されており^{7,8)}、今後は本疾患の止血系の詳細な検討もなされてくるものと思われる。

Osler 病の鼻出血に対する一般的治療は局所圧迫、軟膏塗布、化学凝固、電気凝固等の処置がある。しかしこれらの治療法では鼻出血が制御できない例が多く、より効果的な治療法として、エストロゲン療法、鼻内皮膚移植術が開発されてきた。さらに近年では、laser の導入による凝固術が注目され優れた結果が報告されている。

以下これらの治療法について考察する。

エストロゲン療法：1952年に Koch⁹⁾ が経口エストロゲン製剤の投与により Osler 病の鼻出血が軽減することを報告して以来、本疾患の効果的治療として施行されてきた。エストロゲンが効果的である理由はあきらかではないが、電顕的には毛細血管内皮細胞の正常化を起こすことが観察されている¹⁰⁾。

エストロゲンの鼻出血にたいする有効率は50%以上と報告されているが^{11,12)}、嘔気を初めとして、女性患者では不正性器出血、男性では女性化乳房、その他静脈血栓症、心筋梗塞、乳癌等の副作用が問題となる¹³⁾。

鼻内皮膚移植術：1960年に Saunders¹⁴⁾ が発表した鼻中隔前方約3分の1の粘膜を切除し遊離植皮を行なう方法である。

本法の鼻出血にたいする短期治療成績は50%以上と報告されているが、長期的には比較的高率に鼻出血再発が見られると言われている。再発は、植皮していない粘膜からの出血や、移植した皮膚そのものに毛細血管拡張が発生することによると考えられている¹⁵⁾。

また、再手術の際には、鼻側切開を併用した術式¹⁶⁾が必要となることが多く、美容上の問題も指摘されている。

laser 療法：現在、一般臨床で使われている laser としては、CO₂, argon, Nd-YAG laser の

3つが挙げられる。

Osler 病に対して最初に使用されたのは CO₂-laser で、Ben-Bassat¹⁷⁾ が1例に10回の反復治療を行ない有効であったと報告した。

argon と Nd-YAG laser については、Parkin と Dixon¹⁸⁾ が両者を8例に対し4～6カ月ごとに反復治療を行い良好な結果を得たと報告した。また、1984年には Shapshay と Oliver¹⁹⁾ が6例の症例に対し Nd-YAG laser を使用し有効であったと報告し、後年、同施設から Kluger²⁰⁾ が前述の6例を含め19例について報告しその有効性を強調している。

CO₂, argon, Nd-YAG laser はそれぞれ、吸収、凝固能、拡散能について特徴を有している。Osler 病に対する laser 治療の目的は拡張した毛細血管の凝固であり、組織凝固能という観点からは Nd-YAG laser が優れており本治療に対し有効であると考えられた¹⁹⁾。Nd-YAG laser には接触型と非接触型があり、凝固能は非接触型のほうが強いとされている。しかし、今回我々は狭い入りくんだ鼻腔内での凝固操作の容易さから接触型を選択した。過去の Osler 病に対する Nd-YAG laser の治療の条件を見ると Parkin と Dixon は、20～25 W, 0.3～0.5 sec で、また Shapshay と Oliver は 55 W, 0.5 sec で非接触型プローブを使用している。

今回我々は接触型プローブを用い、30～35 W, 0.5～1.0 sec の条件で施行し、合併症はなく十分な効果が得られた。

Osler 病の鼻出血にたいする Nd-YAG laser 療法は、前述したエストロゲン療法、鼻内皮膚移植法と比較し、合併症がないこと、反復治療が容易なことより優れた治療法であると考えられた。

また、その治療機序は前述した粘膜上皮の変化により毛細血管が機械的刺激から保護されることによるものと考えられた。

ま と め

1. 遺伝関係、臨床所見および組織所見より Osler 病と診断した症例につき報告した。

2. 同症例に Nd-YAG laser による凝固術を施行し良好な結果を得た。

3. 止血凝固効果および反復治療が容易であることより laser 凝固術は Osler 病に対し有効な治療であると思われた。

4. laser 治療後の組織学的変化として粘膜固有層の膠原線維の増加及び異常毛細血管の血栓形成が認められた。

尚、本論文の要旨は第51回耳鼻咽喉科臨床学会にて発表した。

参考文献

- 1) Sutton HG : Epistaxis as an indication of impaired nutrition and degeneration of the vascular system. *Med Mirror* 1 : 769~772, 1864.
- 2) Babington BG : Hereditary epistaxis, letter to editor. *Lancet* 2 : 362~363, 1865.
- 3) Osler W : On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp* 12 : 333~337, 1901.
- 4) Hanes FM : Multiple hereditary telangiectases causing hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). *Bull Johns Hopkins Hosp* 20 : 63~73, 1909.
- 5) Jahnke V : Ultrastructure of hereditary telangiectasia. *Arch Otolaryngol* 91 : 262~265, 1970.
- 6) 勝沼英宇, 佐藤 淳, 西村恒夫, 他 : オスラー氏病の血管微細構造. *日本臨床電子顕微鏡学会誌* 3 : 15~18, 1970.
- 7) 遠藤安行, 間宮繁夫, 新津秀孝, 他 : 遺伝性出血性末梢血管拡張症の止血系の異常について. *最新医学* 40 : 1725~1729, 1985.
- 8) 塩谷隆信, 金沢知博 : オスラー病一遺伝性出血性末梢血管拡張症一. *呼吸* 8 : 707~712, 1989.
- 9) Koch HJ, Escher GC and Lewis JS : Hormonal management of hereditary telangiectasia. *JAMA* 149 : 1376~1380, 1952.
- 10) Menefee MG, Flessa HC, Glueck HI, et al : Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu Disease); an electron microscopic study of a vascular lesions before and after therapy with hormones. *Arch Otolaryngol* 101 : 246~251, 1977.
- 11) Harrison DFN : Use of estrogen in treatment of familial hemorrhagic telangiectasia. *Laryngoscope* 92 : 314~320, 1982.
- 12) Flessa HC : Hereditary hemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu disease); management of epistaxis in nine patients using systemic hormone therapy. *Arch Otolaryngol* 103 : 148~151, 1977.
- 13) McCaffrey TV : Management of epistaxis in hereditary hemorrhagic telangiectasia; review of 80 case. *Arch Otolaryngol* 103 : 627~630, 1977.
- 14) Saunders WH : Septal dermoplasty for control of nosebleeds caused by hereditary hemorrhagic telangiectasia or septal perforations. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 64 : 500~506, 1960.
- 15) McCabe WP and Kelly AP : Management of epistaxis in Osler-Weber-Rendu disease; recurrence of telangiectases within a nasal skin graft. *Plast Reconstr Surg* 50 : 114~118, 1972.
- 16) Whicker JH and Lake CF : Hemilateral rhinotomy in the treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Otolaryngol* 96 : 319~321, 1972.
- 17) Ben-Bassat M : Treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia of the nasal mucosa with the carbon dioxide laser. *Br J Plast Surg* 31 : 157~158, 1978.
- 18) Parkin JL and Dixon JA : Laser photocoagulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 89 : 204~208, 1981.
- 19) Shapshay SM and Oliver P : Treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia by Nd-YAG laser photocoagulation. *Laryngoscope* 94 : 1554~1556, 1984.
- 20) Kluger PB, Shapshay SM, Hybels RL, et al : Nd-YAG laser intranasal photocoagulation in hereditary hemorrhagic telangiectasia; an update report. *Laryngoscope* 97 : 1397~1401, 1987.

(原稿受付 : 平成元年 8 月 10 日
原稿採扱 : 平成元年 8 月 29 日
別刷請求先 : 藤田豪紀
〒078 旭川市西神楽4-5-3-11
旭川医科大学耳鼻咽喉科学教室)