口腔粘膜に症状を呈した Rendu-Osler-Weber 病の 1 例

小野 貢 伸・藤 堂 雅 成・船 岡 孝 誠
斎 藤 滋 夫・戸 塚 靖 則・進 藤 正 信*

A case of Rendu-Osler-Weber disease with
manifestations in the oral mucosa

Mitsunobu ONO・Masanari TOHDOH・Kousei FUNAOKA
Shigeo SAITO・Yasunori TOTSUKA・Masanobu SHINDOH*

Abstract: Rendu-Osler-Weber disease (hereditary hemorrhagic telangiectasia) is a rare autosomal dominant disorder characterized by abnormal subepithelial vessels in the skin or the respiratory or gastrointestinal mucosa. We report a case of Rendu-Osler-Weber disease with manifestations in the oral mucosa. A 56-year-old woman visited Hokkaido University Dental Hospital because of blood oozing from the maxillary gingiva. Frequent epistaxis was included in her medical history. The patient's father and brother had died of cerebral hemorrhage, and her father and grandmother had suffered from frequent epistaxis. Telangiectases were observed on the skin of the neck. Many angiomatoid lesions were observed on the lower lip, tongue, and buccal mucosa. Histologically, a number of blood vessels were seen in the subepithelial layer of a biopsy specimen of a gingival lesion. The vessels were dilated and were covered with flattened endothelial cells. The clinical and histologic findings were consistent with the diagnosis of Rendu-Osler-Weber disease.

Key words: Rendu-Osler-Weber disease (オスラー病), oral mucosa (口腔粘膜), hereditary hemorrhagic telangiectasia (遺伝性出血性末梢血管拡張症)

緒 言

Rendu-Osler-Weber 病 (以下 Osler 病) は遺伝性末梢血管拡張症ともよばれ、皮膚、粘膜に多発性毛細血管拡張をきたす常染色体優性の遺伝性疾患である。本疾患では、舌、口唇、鼻粘膜、消化管などに末梢血管の拡張がみられ、臨床的には鉄欠乏性貧血、鼻出血、消化管出血や咯血などの症状が認められる。今回われわれは口腔粘膜に症状を呈した Osler 病の 1 例を経験したのでその概要を報告する。

症 例

患 者：56歳，女性。

初 診：1996年 4 月■日。

主 訴：右上顎歯肉からの出血。

既往歴：1992年に子宮筋腫の摘出を受けた。その際、特に異常出血は認められていない。

家族歴：患者の父および父方の祖母に頻回の鼻出血の既往があり、父および兄は脳溢血で死亡していた。なお、患者の娘 3 人には出血傾向は認められなかった。

現病歴：小児期より鼻出血を繰り返していた。10年程前よりブラッシング時の歯肉出血ならびに舌からの微量出血を自覚していたが、すぐに止血するため放置していた。1995年ころより食事の際にも歯肉出血を認めるようになり、ガーゼで数分間圧迫止血していた。歯肉出血が次第に止血しづらくなり、また1996年 3 月には下唇からの出血も認めたため近医内科を受診し、紹介により当科を受診した。

現 症：頸部皮膚に径約15mmの毛細血管拡張を 2 か所

北海道大学歯学部口腔外科学第二講座

(主任：戸塚靖則教授)

*北海道大学歯学部口腔病理学講座

(主任：向後隆男教授)

Department of Oral Surgery II, School of Dentistry,
Hokkaido University (Chief: Prof. Yasunori Totsuka)

*Department of Oral Pathology, School of Dentistry,
Hokkaido University (Chief: Prof. Takao Kohgo)

受付日：平成11年12月 8 日

写真1 初診時下唇
赤唇部に1～4mm大の多数の血管腫様病変を認める。

写真2 初診時口腔内
舌背、舌縁に多数の血管腫様病変を認める。

認めた。口腔内では口唇、舌背・舌縁、硬口蓋粘膜、頬粘膜および歯肉に1～4mm大の多数の血管腫様病変を認めた(写真1, 2)。また歯肉全体に軽度の歯肉炎を認め、特に右上顎前歯歯肉では発赤と腫脹が著明であった。

臨床検査所見：血液検査で特に異常はなく、貧血傾向も認めなかった。また凝固線溶系検査でも異常なく、尿検査でも潜血陰性であった。一方 Rumpel-Leede 法による毛細血管抵抗試験は強陽性であった(写真3)。胸部 X 線写真では異常所見は認めなかった。歯周ポケット検査では上顎前歯と右小臼歯、下顎右側切歯、下顎犬歯に3～4mmとやや深い部位があり、易出血性であった。

臨床診断：Rendu-Osler-Weber 病。

処置および経過：歯肉炎に対して当院保存科にて除石、ブラッシング指導を行い、歯肉出血は改善した。その後、左上顎側切歯口蓋側歯肉に存在した血管腫様病変から頻回に出血を認めるようになり、生検を兼ねて同病変を切除した。以後、口腔内からの出血は認めず経過観察中である。

本学第3内科に依頼した上部消化管内視鏡検査で、胃内に径1～4mm大の毛細血管拡張が認められた。腹部超音波検査では異常所見は認められず、また脳神経外科、循環

写真3 毛細血管抵抗試験
Rumpel-Leede 法による毛細血管抵抗試験で肘窩部から前腕にかけて多数の点状出血を認める。

器内科との対診でも脳および肺に異常は認めず、動静脈奇形の所見もなかった。

病理組織学的所見：軽度の錯角化を伴う肥厚した粘膜上皮下に、内面を扁平な内皮細胞によって被覆された不規則な形状の管腔が多数散在していた(写真4)。

病理組織学的診断：毛細血管拡張症。

考 察

Osler 病は Rendu によって初めて記載され、その後 Osler や Weber によって検討された疾患で、毛細血管拡張と出血を主症状とし、常染色体優位に遺伝することが知られている¹⁾。本疾患の発症は10万人に1ないし2人であり、比較的にまれとされている²⁾。毛細血管拡張は顔面の皮膚や粘膜に多発性に認められる。出血、とくに鼻出血を繰り返すことで発見されることが多い³⁾ことから、耳鼻咽喉科からの報告が多く歯科口腔外科領域での報告は少ない⁴⁻⁹⁾。症状としては鼻出血がもっとも頻繁にみられ、次いで口腔粘膜からの出血があげられる²⁾。症状は幼児期には明らかでなく、青年期ころから次第に明らかになる。病変ならびに症状は加齢とともに増強することが多い¹⁰⁾ため、発症年齢と診断年齢との間に差がみられる。本症例においても小児期より鼻出血を繰り返し、耳鼻咽喉科で止血処置を受けていたが、40歳台後半になってから症状が増悪し、今回56歳にして初めて Osler 病と診断された。

本疾患は消化管などからの出血のため貧血を伴うことも多いとされる。本症例では貧血は認めず、胃にも毛細血管の拡張がみられたものの出血はなく内科で経過観察中である。血管形成異常として動静脈瘻を伴うことが多く、肺における動静脈瘻は本疾患の15～30%に認められ²⁾、また他に脳血管奇形、肝血管奇形を伴うことがあることから、本疾患を疑う場合にはこれらの検索が必要となる。本症例では、内科、脳神経外科、循環器内科と対診したが動静脈奇形は認められなかった。

写真4 病理組織学的所見

- A: H-E 染色 (×25) 上皮下に多数の拡張した血管が認められる。
 B: H-E 染色 (×100) 血管は一層の菲薄な血管内皮細胞に被覆されている。
 C: CD34の免疫染色 (×50) 血管内皮細胞はCD34に陽性である。

Osler 病の診断基準として遺伝的発生, 出血傾向, 多発性の毛細血管拡張の3点があげられるが, 25%では明らかな家族歴はないとの報告¹⁾もある。本症例では患者の父方の家系に本疾患を疑う症状が認められたが, 患者の子供には症状は認められなかった。本疾患の発症に関与する遺伝子異常として第9染色体の endoglin, 第12染色体の ALK1 (activin receptor-like kinase 1) の変異があげられている²⁾が, 今回は検索していない。

Osler 病においては血管壁の構造的な異常があり, 皮膚あるいは粘膜直下の小血管は拡張し菲薄になっている。本

症例の切除した血管腫様病変も, 病理組織学的に多数の拡張した血管が認められ, 血管は一層の菲薄な血管内皮細胞によって被覆され, Osler 病の所見に一致するものであった。また周囲の結合組織は疎で, 弾力線維に乏しく, 血管壁自身も収縮不能のため, 血管が損傷を受けた場合は容易に出血する¹¹⁾。本疾患の治療法として根本的な治療法はなく, 出血を繰り返す場合には電気焼灼, 凍結外科療法, 粘膜切除などが行われている。本症例においては出血を繰り返ようになった歯肉の血管腫様病変のみを生検を兼ねて切除し, 他部位の歯肉出血に対してはブラッシング指導および除石などの歯周治療を行った。歯肉炎の改善とともに出血の頻度は減少し, 本疾患が炎症により二次的に修飾されていたものと考えられた。今後も長期的な経過観察を行う予定である。

結 語

今回われわれは, 口腔粘膜に症状を呈した Rendu-Osler-Weber 病の1例を経験したのでその概要を報告した。

本論文の要旨は第25回日本口腔外科学会北日本地方会 (平成11年5月 新潟) において発表した。

引 用 文 献

- 1) 荒木昭夫: オスラー病と遺伝. JOHNS 8: 1303-1308, 1992.
- 2) 熊谷隆志, 広沢信作: 遺伝性出血性末梢血管拡張症. 別冊日本臨床. 領域別症候群シリーズ21. 血液症候群Ⅱ. 391-393 1998.
- 3) 濱田幸雄, 深見雅也, 他: オスラー病による鼻出血の5症例. 耳展 40: 324-328 1997.
- 4) 布施貞夫, 松田 登, 他: 舌の血管腫形成を主症状とした遺伝性出血性血管拡張症 (Osler 氏病) の一例について. 口病誌 25: 644-647 1958.
- 5) 松田 登, 帖佐勝造: 口腔粘膜病変と症候群 そのⅡ. Osler-Rendu-Weber 氏症候群 (追加報告). 口科誌 12: 63-65 1963.
- 6) 奥村英彦: 出血性貧血がみられた Osler 氏病の1例. 日口外誌 24: 944-948 1978.
- 7) 佐藤 修, 石井正俊, 他: 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. 日口外誌 34: 899-906 1988.
- 8) 真下 肇, 宗川勝彦, 他: 口腔粘膜に発症した Osler-Weber-Rendu 病の1例. 日口外誌 42: 197-199 1996.
- 9) 小山由紀恵, 今谷哲也, 他: 口腔粘膜症状を主症状とした Rendu-Osler-Weber 病の1例. 日口外誌 42: 1212-1214 1996.
- 10) 石川梧朗監修: 口腔病理学Ⅱ. 改訂版, 永末書店, 京都, 1982, 180-185頁, 572-581頁.
- 11) 内田安信, 河合 幹, 他: 顎口腔外科診断治療体系. 第1版, 講談社, 東京, 1991, 660-661頁.