臨床 胃・十二指腸潰瘍を合併したOsler病の1例

筑波大学臨床医学系内科

中村 治雄[◇] 河野 一郎 宮本 二郎
山根 一秀 桜井 徹志 福富 久之
柏木平八郎

A CASE OF OSLER'S DISEASE WITH GASTRODUODENAL ULCERS

Haruo NAKAMURA, MD, Ichiro KONO, MD, Jiro MIYAMOTO, MD, Kazuhide YAMANE, MD,
Tetsushi SAKURAI, MD, Hisayuki FUKUTOMI, MD and Heihachiro KASHIWAGI, MD
Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine, The University of Tsukuba

概要 症例は65才、主婦。鼻出血、心窩部痛を主訴に入院した。父に鼻出血、娘に鼻出血および毛細血管拡張病変を認めた。14才頃より鼻出血が時々あり、57才頃より毛細血管拡張と口腔内出血が著しくなった。入院時、皮膚、口腔・鼻腔粘膜の著しい毛細血管拡張、眼瞼結膜に強度の貧血を認めた。肺には異常血管雑音を聴取せず、肝は約4 cm触知したが、脾腫は認めなかつた。検査所見では便潜血陽性、ヘモグロビン6.5 g/dl、血清鉄、UIBCは鉄欠乏型であつた。肝機能障害を認め、超音波検査は肝硬変に一致した。凝固系検査は正常であつた。胃・十二指腸造影検査、内視鏡検査にて胃および十二指腸潰瘍を認め、潰瘍底部とその周辺部に毛細血管拡張病変を認めたこと、胃液検査にて胃酸が分泌過多であつたことから、本症における消化性潰瘍の発生機序について考察を加えた。

諸 言

Osler病はRendu-Osler-Weber病、あるいは遺伝性出血性毛細血管拡張症とも呼ばれ、常染色体優性遺伝の出血性素因を有する疾患である。1901年William Oslerがはじめて記載し¹⁾、日本では現在約58家系、118例が報告されている。本疾患は皮膚および粘膜の動静脈瘻に基づく毛細血管拡張を主徴とするが、これら病変は実質性の諸臓器にも分布すると報告されている^{2)~5)}。最近われわれは胃・十二指腸潰瘍を合併し、潰瘍底およびその周辺部に毛細血管拡張病変を認めたOsler病の1例を経験し、本症における潰瘍の発生機転を考察する上で興味ある1例と考えたので以下にその概要を報告する。

〔昭和53年10月23日受稿〕

本論文の要旨は、第279回内科学会関東地方会（昭和52年11月12日）において発表した。

症 例

患者： YK, 65才, 主婦 (77—8760)。

主訴： 鼻出血、夜間心窩部痛。

家族歴： 図1に家系図を示した。父親に鼻出血の傾向があつたというが、既に死亡しており毛細血管拡張の有無は確認できなかつた。第3子は20才頃より鼻出血し易くなり、口唇に微細な毛細血管拡張が明らかである。

既往歴： 特記事項なし。アルコール類はたしなまないし、またアスピリンも常用していない。

現病歴： 14才頃より特別の誘因なく鼻出血が時々あり、原因不明のまま経過した。57才頃より口腔内出血および指尖部の毛細血管拡張に気づき、某大学附属病院を受診した。口腔内出血は特に刺激物を摂取したときにみられた。63才の時、突然意識が消失する発作にみまわれ、近医にて1200mlの輸血を受け回復した。その後毛細血管

図1. 家系図. 黒丸は本疾患例, 斜線は疑い例を示す. () 内数字は推定発症年齢

図2. 指尖の毛細血管拡張病変像

図3. 口蓋部の毛細血管拡張病変像

拡張病変は徐々に増悪し、鼻出血も頻回となり、労作時の息切れ、動悸を訴えるようになった。1977年5月65才の時、心窩部から臍部にかけて夜間痛みをおぼえ、この頃より便は黒褐色をおびるようになった。同年6月鼻出血および心窩部痛の精査のため本院外来を経て入院した。

入院時現症：身長147cm、体重36kg、意識清明、脈拍90/分、整で緊張良好であつた。血圧114/70mmHg、眼瞼結膜に貧血は明らかであつたが、眼球結膜に黄疸は認められなかつた。頸部リンパ節は触知しなかつた。皮膚および粘膜、特に顔面、口腔（口蓋粘膜、口唇、舌）、鼻粘膜、眼球結膜、爪床、指尖部、足底に大小さまざまな不整形の毛細血管拡張像を認め（図2、3）、これらは圧迫により褪色した。胸部では肺に異常血管雑音は聴取できず、心濁音界はやや拡大し、心尖部に収縮期雑音（Levine I/VI）を聴取した。前胸壁部静脈は軽度怒張していた。腹部では心窩部に圧痛を認めたが、筋性防御はなかつた。肝は右肋骨弓下に4cm触知し、その表面は平滑で硬く、圧痛はなかつた。腎、脾は触知しなかつた。運動・神経系には異常を認めなかつた。

一般検査成績：表1に示すごとく、末梢血液検査は強度の小球性低色素性貧血を示し、血小板数は正常であつた。血液化学ではアルカリフォスファターゼ 34.2U/ml（キング・アームストロング単位）、コリンエステラーゼ 0.46 ΔpH, TTT 4.9U, ZTT 13.8U, γ-GTP 88mU/ml, LAP 445 U, ICG血漿消失率 0.139, IgG 2200mg/dl, IgM 440mg/dl, IgA 860mg/dlが主な所見であつた。胃液検査では基礎最高酸濃度が84mEq/lと高値であつた。血沈は21mm（1時間値）、検便では潜血反応陽性であつた。なお白血球分画像、血清電解質、検尿、血清学的検査、凝固能検査には異常を認めなかつた（表1）。

消化器系検査成績：（1）食道・胃・十二指腸造影検査；食道静脈瘤は認めなかつた。胃幽門に異形成、十二指腸球部に1.2×0.9cmのニッシュを観察した。その境界は鮮明で、これに向う襞の

表 1. Laboratory findings

Blood	Biochemistry	Electrolyte
WBC 4100/ μ l	BUN 13.9 mg/dl	Na 133.9 mEq/l
RBC 291 $\times 10^4$ / μ l	Creatinine 0.8 mg/dl	K 4.6 mEq/l
Hb 6.5 g/dl	Uric acid 3.5 mg/dl	Cl 102.3 mEq/l
Ht 23.4 %	TG 27 mg/dl	Ca 4.3 mEq/l
Ret 55 %	Bil 0.6 mg/dl	Ip 3/6 mg/dl
Plt 37.6 $\times 10^4$ / μ l	GOT 48 U	Serological reactions
Serum Fe 34 μ g/dl	GPT 29 U	CRP (-)
UIBC 454 μ g/dl	LDH 312 U	RA (+)
saturation index 7%	Alk-P-ase 34.2 U	ASO (-)
Urinalysis	ChE 0.46 Δ pH	HBsAg (-)
Protein (-)	TTT 4.9 U	TPHA (-)
Sugar (-)	ZTT 13.8 U	Quantitation of immunoglobulins
Urobil. normal	γ -GTP 88 mU/ml	IgG 2200 mg/dl
Sediment RBC (-)	LAP 445 U	IgA 860 mg/dl
WBC 6-7/HPF	ICG K=0.139	IgM 440 mg/dl
Stool occult blood (+)	Gastric acidity	Serum protein fractions
ESR 21 mm (1 h)	Basal acid output 2.6 mEq/h	TP 6.1 g/dl
Coagulation study	Maximum acid output 84 mEq/l	Alb 52.3 %
PT 11.4 sec (12.9)		α_1 -Glo 3.5 %
PTT 51.3 sec (48.2)		α_2 -Glo 6.6 %
Rumpel-Leede (-)		β -Glo 17.7 %
Bleeding time (Duke) 4 min.		γ -Glo 19.7 %

図 4. 十二指腸球部の毛細血管拡張病変像 (潰瘍底部とその周辺部に病変を認める)

図 5. 胃体中部小弯の毛細血管拡張病変像

先端は一部やや肥大していたが、規則性を保って融合し、いわゆる虫喰像はなかつた。(2) 食道・胃・十二指腸内視鏡検査； 食道には発赤はなかつた。胃角前壁に小潰瘍を認めた。幽門前庭の小弯、後壁、胃角小弯側および体部小弯後壁に

赤色斑があり、これらは皮膚粘膜に認めた毛細血管拡張病変の像と同様の所見を呈していた。十二指腸球部小弯側に活動型の潰瘍を認めた(図4, 5)。(3) 直腸・S状結腸内視鏡検査； 直腸, S状結腸には赤色斑は認めなかつた。(4) 超音

波検査；肝実質の超音波像は低感度にてとも様な斑状像を呈し、肝硬変を示唆する所見と考えられた。以上より胃・十二指腸潰瘍を合併したOsler病と診断した。

入院後経過：胃、十二指腸潰瘍に対しては制酸剤を投与し、約2週間で心窩部痛は消失した。再び内視鏡検査を行なつたところ、活動型の十二指腸潰瘍は修復期に移行し、潰瘍底部および周辺部に明らかな毛細血管拡張病変を認めた。なお合併した小球性低色素性貧血は経口鉄剤投与開始後約2カ月で改善した。現在なお鼻出血の傾向は続いているが、硼砂ワセリン塗布により、その頻度は減少した。

考 察

本症の診断には特徴的皮膚病変、病歴が重要である。本症が遺伝性疾患であるにかかわらず、特徴的皮膚病変である毛細血管拡張像は中・高年以後になつて発見されることが少なくない。毛細血管拡張病変に対し本症の鼻出血はしばしば小児期に始まるので、鼻出血の鑑別診断には、たとえ皮膚、粘膜病変が明らかでなくても本症を考慮する必要がある。遺伝形式は常染色体優性遺伝で両親のいずれか、兄弟、子供に必らずといつてよいほど本疾患を有する患者が出現する。毛細血管拡張病変は組織学的に真皮中層から表皮直下にかけて、一層の薄い内皮細胞に囲まれた拡張血管腔を認め、その一部は一層の内皮細胞からなるが、他部位では厚い血管壁からなる不均一な血管壁の構造を示し、血管周囲の結合組織は疎で、アルシアンブルーで青染、パス染色で陰性、弾力線維を欠如すると報告⁶⁾されている。以上の組織学的特徴は結合組織の高分子構成成分である糖蛋白質、エラスチンの量的異常を示唆する。この考えの上にたてば、本症における毛細血管の脆弱性も説明しやすいが、本態は全く不明である。

内臓病変に関してOsler病は全身の血管形成異常による疾患と考えられ、肺²⁾、肝³⁾の動静脈瘤、消化管の毛細血管拡張^{6)~9) 11) 12)}を合併する症例が報告されている。Trellらは肺性高血圧を合併し

たOsler病2例を検討し、そのうち1例に気管支動脈と肺血管との間に吻合があることを報告した²⁾。この吻合は剖検時のcorrosion cast studyにより認められたが、生前の動脈血ガス分析、血管撮影では認められなかつたと述べている²⁾。

本症例においては肺泡気—動脈血酸素分圧較差 $A-a\text{Do}_2$ を求めると16mmHgで境界範囲であつた。ただし $A-a\text{Do}_2$ を求めるにあたり $R=0.85$, $P_{\text{aCO}_2}=P_{\text{aCO}_2}$ と仮定した¹⁰⁾。Smithら⁷⁾はOsler病患者159例を検討し、消化管出血を認めた21例のうち5例に内視鏡検査を施行し、うち2例に毛細血管拡張病変を認めた。現在迄の報告^{6) 7) 9) 11) 12)}によれば、内視鏡検査にて毛細血管拡張病変が上部消化管に認められた例数は本例を含め32例である。住友ら¹¹⁾の全国アンケート調査によるとOsler病患者117例のうち、消化管出血17%、消化管毛細血管拡張病変31例、肝硬変ないし肝障害合併率12%で、1974年以後の報告を含めると毛細血管拡張病変は約30%に認められる。しかし全例に内視鏡検査が施行されていないので、今後消化管毛細血管拡張病変を認める症例が増加する可能性が高い。事実、住友ら¹¹⁾は内視鏡検査を実施した9例全例に毛細血管拡張病変を認め、さらに12例中3例と高率に胃潰瘍を合併したと報告している。本症例においては十二指腸潰瘍の修復部位に一致して毛細血管拡張病変が認められたこと、および表1の胃液検査の結果より、年令のわりに胃酸が分泌過多であることから、脆弱な毛細血管拡張病変から出血し、胃酸過多と相俟つて十二指腸潰瘍が生じたのではないかと考えも可能である。Osler病に比較的良好に認められる肝腫あるいは肝機能障害は他組織と同様動静脈瘤が基本にあることによると推定されている⁵⁾。しかしOsler病患者に肝腫を認めた場合、原因として、動静脈瘤の存在以外に過去の出血に対し受けた輸血による肝炎、ヘモジデローシス、および高度の貧血に由来する心不全によるうつ血肝、その他肝疾患の偶発的合併を考慮する必要がある。本症例における肝腫はICG血漿消失率の低下、 γ -グロブリンの増加、コリン

エステラーゼの低下, γ -GTPの上昇, および肝の超音波検査から肝硬変によるものと考えられた。Zelmanら⁵⁾は動静脈瘻である毛細血管拡張病変が肝臓内に分布し, その周囲の線維化に注目して, これが本症における肝硬変の背景にあると考えた。なお本症における肝生検は出血の危険があるので禁忌と見なすべきと考える。この点も組織像による確定診断を困難にする特殊事情といえよう。

文 考

- 1) Osler W: On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *J Hopkins Hosp Bull* 12: 333, 1901.
- 2) Trell E, et al: Familial pulmonary hypertension and multiple abnormalities of large systemic arteries in Osler's disease. *Amer J Med* 53: 50, 1972.
- 3) Feizi O: Hereditary hemorrhagic telangiectasia presenting with portal hypertension and cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 63: 660, 1972.
- 4) Schuster NH: Familial haemorrhagic telangiectasia associated with multiple aneurysms of the splenic artery. *J Pathol Bact* 44: 29, 1937.
- 5) Zelman S and Topeka K: Liver fibrosis in hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Pathol* 74: 66, 1962.
- 6) 西脇宗一, 他: 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (Osler 病) の 4 例. *臨床皮膚科* 23: 385, 1969.
- 7) Smith CR, et al: Hereditary hemorrhagic telangiectasia and gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 44: 1, 1963.
- 8) Cipollaro AC: Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Arch Dermatol* 84: 149, 1961.
- 9) 前田裕二, 他: Rendu-Osler-Weber 病の 1 例. *日内会誌* 66: 1649, 1977.
- 10) 日本胸部疾患学会 肺生理専門委員会: 大気汚染による呼吸障害を検出するための呼吸機能検査法の現時点における考え方とその評価 (つづき). *日胸疾会誌* 14: 519, 1976.
- 11) 住友辰次, 他: Osler 病の 4 家系 12 症例—胃鏡, 肝機能所見について. *日内会誌* 63: 1203, 1974.
- 12) 内山道子, 他: 消化管出血による高度の貧血をきたした Osler 病の 1 例. *日本臨床* 32: 2971, 1974.