臨床

血小板凝集能低下を示した遺伝性出血性 末梢血管拡張症 (Osler 病) の一家系

リハビリテーションセンター鹿教湯病院内科

池田 修一◇ 綿引 定清 藤田 勉

信州大学医学部第三内科

羽生 憲直 柳沢 信夫 塚越 廣

HEREDITARY HEMORRHAGIC TELANGIECTASIA (OSLER'S DISEASE)

—A FAMILY WITH DECREASED PLATELET AGGREGATION—

Shuichi IKEDA, MD, Sadakio WATABIKI, MD and Tsutomu FUJITA, MD

Department of Internal Medicine, Rehabilitation Center Kakeu Hospital

Norinao HANYU, MD, Nobuo YANAGISAWA, MD and Hiroshi TSUKAGOSHI, MD

The Third Division, Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto

概要 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (Osler病) は、従来から先天性血管障害性出血性疾患と考えられて来た。しかし近年血小板粘着能、血小板凝集能低下を伴った本症例が報告され、本症の血小板機能が注目されている。我々は幼少時から頻回の鼻出血を繰り返し、口腔内、手指に毛細血管拡張を認め、常染色体優性遺伝が考えられるOsler病の母・娘例で血小板機能検査を行なった。両者ともDuke法による出血時間、血小板粘着能、血餅収縮能、血漿第Ⅷ因子活性は正常であつた。しかし両者ともIvy法による出血時間の延長、娘例ではADP凝集の軽度低下、母親例はADP、アドレナリン、コラーゲン凝集の低下を認めた。また従来報告のないリストセチン凝集は共に異常なかつた。これらの事実は、Osler病の易出血性に血小板凝集能低下が関与している可能性を示唆している。一方従来からOsler病とvon Willebrand病は、先天性血管障害性出血性疾患の中で異同が問題とされて来た。しかし我々の症例でDuke法による出血時間、血小板粘着能、血漿第Ⅷ因子活性、リストセチン凝集が正常であつたことは、両者の病態の差異を明らかにする上で意義が大きい所見と考えられる。

はじめに

遺伝性出血性末梢血管拡張症(Rendu-Osler-Weber病、以下Osler病と略す)は、皮膚・粘膜の多発性毛細血管拡張、その部位よりの頻回の出血、遺伝性を三徴とする。欧米では原因不明の消化管出血を起こす疾患として古くから知られている。しかし本邦では比較的希とされ、三好ら¹⁾によると未発表例を含めて現在までに79家系178例が知

られている。本症の主因は従来から先天性血管異常と考えられて来たが、近年血小板機能検査法の進歩により凝固因子、血小板機能異常を伴った本症例の存在が注目されている。しかし血小板機能の系統的検索がなされた本症例の報告は少ない。我々は最近Osler病の母娘例において、詳細な血小板機能検査を行なう機会を得たのでここに報告する。

症 例

家系図を図1に示す。図1のごとく4世代6人の発症が疑われ、Ⅰ-1、Ⅱ-7、Ⅲ-7は若い頃よ

〔昭和54年12月7日受稿〕

本論文の主旨は第65回内科学会信越地方会(昭和54年11月17日)で発表した。

図1. 家系図右下の数字は年令を示す. 右肩の十印は調査時死亡していたもの.

り頻回に原因不明の鼻出血をくり返し、Ⅲ-7は時々舌からも出血を生じるらしい。Ⅳ-6は現在22才であるが、小学校頃より時々鼻出血を生じ、医者から心臓が悪いと言われている。またⅡ-3、Ⅱ-5-Ⅱ-6は原因不明の若年死をとげている。

症例1. Ⅲ-6, N N, 44才, 主婦。

主訴: 鼻出血, 息切れ, 易疲労性。

既往歴: 28才子宮外妊娠, 37才卵巣嚢腫の手術, 44才右尺骨骨折。

現病歴: 18才頃より時々誘因なく鼻出血を生じたが、出血量は少なく容易に止血した。30才頃より週1回盃一杯ほどの鼻出血をくり返し、他人に顔色不良を指摘された。35才頃より歩行時の息切れ下肢のむくみが出現し、近医より貧血を指摘された。40才頃より毎朝鼻出血が有り、近医でしばしば輸血を受けていた。最近息切れ、動悸、下腿浮腫が増強し当科受診精査のため入院した。

入院時現症: 身長156cm, 体重56kg, 顔色、爪床、全身の皮膚は蒼白であつたが、目立つた紫斑、毛細管拡張等はなかつた。脈拍90/分整、血圧120/86, 眼瞼結膜は貧血性、眼球結膜黄疸なし。口蓋粘膜に2個のくも状血管拡張と、下口唇に直径1.5mm程度の隆起した結節状血管腫を2個認めた。肺は異常なく、心濁音界は中等度拡大し、心尖部に最強点をもち、Erbから大動脈弁領域に放散するLevine II度の軟い収縮中期雑音を

聴取した。腹部は異常なく、足背から脛骨稜に著明な浮腫を認めた。神経学的所見は異常なかつた。

検査所見: 詳細は表1に示す通りで、強度の低色素性貧血と血清鉄の低下が有り、Rumpel Leede試験は強陽性で、Duke法による出血時間は3分と正常であつたが、Ivy法では7分と軽度延長していた。末梢血液塗抹標本では赤血球の大小不同、変形赤血球、赤血球central pallorの拡大を認めたが、白血球、血小板は異常なかつた。骨髓穿刺では、有核細胞数、巨核球数は正常で、著明な赤芽球増生の所見であつた。胸部X線像では中等度の心拡大を認めたが、肺野は断層を含めて異常はなかつた。胃内視鏡検査にて前庭部から胃角部にかけて数個の毛細血管拡張を認め、一部凝血塊が付着していた。

入院後経過: 入院後も大量の鼻出血をくり返し、耳鼻科的検索では両側のキーゼルパッハ部位を中心に多数の点状毛細血管拡張が認められた。鉄薬、利尿薬、強心薬の投与により急速に貧血、心不全は軽快し、貧血の改善とともに右第4指腹側に直径0.5から1mmの点状毛細血管拡張が3個出現し、これらは圧迫により消退した。

症例2. Ⅱ-Ⅳ, T Y, 79才, 女性, 無職, 症例1の母親。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 小学校3年頃より時々鼻出血が出現し、疾走などの激しい運動は息切れがしてできなかった。20才頃より大量の鼻出血をくり返し、40才頃より貧血と心不全のため某病院に3回入院。60才頃より自然に鼻出血の頻度が減少、しかしこの頃より注射後および軽く引つ掻いた跡に大きな溢血斑が生じることに気付いた。70才血痰を生じ、肺結核を疑われ某病院へ入院。貧血と肝障害、腎障害を指摘された。今回娘と同様の疾患を疑われて当科へ入院。

入院時所見: 身長143cm, 体重48kg, 顔色や皮膚はやや蒼白で、両上肢前腕伸側、手背に大きさ0.5から1cmほどの多数の溢血斑を認めた。ま

表 1. 入院時検査所見

	症例 1	症例 2		症例 1	症例 2
検 尿	異常なし	顕微鏡的血尿	化学検査		
便潜血	陰 性	陰 性	総ビリルビン	1.1mg/dl	0.64mg/dl
血 沈	43~64mm	14~32mm	直 接	0.29	0.2
血液所見			間 接	0.82	0.44
赤血球	258万	366万	GOT	26	20
血色素	4.9g/dl	8.2g/dl	GPT	15	8
ヘマトクリット	16%	29%	LDH	227	335
MCV	60 μ^3	79 μ^3	血清鉄	32 μ g/dl	50 μ g/dl
MCHC	25%	28%	総鉄結合能	424MCG/dl	250MCG/dl
白血球	5900	4000	不飽和鉄結合能	402MCG/dl	219MCG/dl
網状赤血球	27%	14%	血清学的検査		
血小板	29.6万	12.5万	血清タンパク	6.8g/dl	6.0g/dl
骨髓所見			Alb	57.2%	61.4%
有核細胞	26.1万/mm ³	23.6万/mm ³	α_1 -gl	2.2	2.3
巨核球	106/mm ³	81/mm ³	α_2 -gl	7.1	6.8
G/E	1.1	1	β -gl	9.3	9.1
出血・凝固検査			γ -gl	24.2	20.4
出血時間 (Duke 法)	3分	3.5分	血清免疫グロブリン		
出血時間 (Ivy 法)	7分	8分	IgG	1780mg/dl	1890mg/dl
凝固時間 (Lee-White 法)	7.5分	9分	IgA	318mg/dl	356mg/dl
プロトロンビン時間	12秒	13.2秒	IgM	311mg/dl	58mg/dl
部分トロンボプラスチン時間	27.4秒	26.8秒	IgD	検出不能	6mg/dl
トロンボテスト	100%以上	100%以上	IgE-RIST	63IU/ml	96IU/ml
Ⅷ因子活性	100%以上	100%以上	血液ガス分析		
Rumpel-Leede試験	強陽性	強陽性	Po ₂	92.5mmHg	72mmHg
			Pco ₂	34.2mmHg	30.7mmHg

た右頬部, 右手第4・5指, 左手第1指, 腹壁上に大きさ2から5mmの結節状毛細血管拡張が数個存在し, 下口唇および両頬粘膜に多数の暗赤色静脈瘤様に拡張した血管を認めた (図2A・B). その他理学的に軽度心拡大とLevineⅢ度収縮中期雑音を心尖部に聴取し, 軽度下腿浮腫を認めた.

入院時検査所見: 血清鉄は50 μ g/dlと低下し, 末梢血および骨髓穿刺とも鉄欠乏性貧血を示していた. 凝固スクリーニングは出血時間はDuke法では3.5分と正常であつたが, Ivy法では8分と軽度延長しており, Rumpel-Leede試験は強陽性であつた. 注射針で末梢の静脈穿刺後圧迫しても容易に止血せず, 大きな溢血斑を残した. 肝機能検査はICG 29%と高値を示したが, トランスアミ

表 2. 血小板機能検査

	症例 1	症例 2
血小板粘着能 (15~45%)	42.4%	37.3%
血小板凝集能		
PRP	29.9万	14.6万
ADP 2 μ M (24~45%)	38%	9%
3 μ M (33~61%)	51%	22%
10 μ M (61~86%)	52%	27%
Adrenalin 1 μ g/ml (13~65%)	55%	3%
Collagen 1 μ g/ml (~54%)	53%	0
血餅収縮時間	30~60分	30~60分

ナーゼ, 膠質反応は正常であつた.

入院後行なつた症例1, 2の血小板機能検査の結果を表2に示す. 血餅収縮時間は両者とも30分から60分以内と正常であり, 血小板粘着能はSalz-

図 2-A. 症例 2 の手指結節状毛細血管拡張を示す。

図 2-B. 症例 2 の下口唇の静脈瘤様毛細血管拡張像を示す。

man改良法で行ない、症例 1 は 42.4%，症例 2 は 31.3%といずれも正常であつた。血小板凝集能は比色法(Sienco Dual Sample Aggregation Meter)で測定した。症例 1 は ADP $10\mu\text{M}$ で 52%と軽度低下を示したが、その他はいずれも正常範囲であつた。症例 2 は図 3 の血小板凝集曲線が示すごとく、ADP $2\mu\text{M}$ で 9%， $3\mu\text{M}$ で 22%と不十分な一次凝集のみを示し、 $10\mu\text{M}$ では 27%と二次凝集を生じたがやはり低下していた。アドレナリン、コラーゲンは数回の検査においてもほとんど凝集を示さなかつた。またリストセチン凝集は濃度 4.0 mg/mlで行ない、両者ともコントロール例と差がなく良好な凝集を示した。

図 3. 血小板凝集曲線。各図とも上方の曲線は対象例(65才、女性)で、下方の凝集曲線が症例 2 である。

考 案

症例 1, 2 は幼小児より頻回に鼻出血を繰り返し、また皮膚・口腔・鼻粘膜に多数の毛細血管拡張を認め、常染色体優性遺伝が考えられることにより Osler 病と診断した。

1864 年から 1865 年にかけて Sutton と Babington は²⁾、5 世代に渡つて著明な鼻出血を繰り返す一家系を報告した。その後本症は Rendu, Osler, Weber^{3)~5)}により詳細に報告され、疾患概念を確立すると共に Rendu-Osler-Weber 病と呼ばれる様になつた。本症は皮下および粘膜下の小血管が拡張し、拡張した血管は筋層を欠いて内皮層のみで、血管壁を取り囲む膠原線維、弾性線維にも種々な程度の変性がみられる⁶⁾。拡張血管は容易に損傷を受けて出血し、出血に際し拡張血管は収縮が不十分なため止血しがたい。

臨床的には常染色体優性遺伝で、男女両性に等しく発症する。また遺伝歴がないとされる例は耳鼻科的検索が十分行なわれていないとか、発疹が小さ過ぎて見のがされている可能性が高い⁷⁾。初発年齢は圧倒的に小児期に多いが加齢と共に症状が増悪し、中年以後重篤となることが多い。初発

症状の大半が出血で部位は鼻腔が84%である⁸⁾。しかし鼻腔粘膜の病変がキーゼルパッハ部位に多いため、習慣性鼻出血として片付けられることが多い。

症例1も初診時口蓋粘膜と下口唇に小さな毛細血管拡張を認めたものの、皮膚病変ははつきりしなかつた。しかし貧血の改善に伴って右第IV指腹側に2個の小さな点状の毛細血管拡張が出現し、本症を疑ったのである。

また本症の50%近くに消化管粘膜の毛細血管拡張があり、15%前後に消化管出血を生じる。近年消化管内視鏡検査の発達に伴い、表在皮膚・粘膜病変の明らかでない本症の報告が増加している。比較的まれな部位では気道、泌尿生殖器が有り、くも膜下出血、網膜出血の例も報告されている。他の血管性病変として肺・脳・網膜・肝・脾の動静脈瘤があり、特に肺における頻度は高い。また肝硬変や脾腫を合併する例もある。

さて、遺伝性出血性素因 (hereditary hemorrhagic diathesis) は、従来から血管障害性、血小板障害性、血液凝固障害性およびこれらの複合型に大別されている。そしてOsler病は先天性血管障害性出血性疾患 (capillary hereditary pathologies) の代表として古くから位置づけられて来た。しかし近年血小板機能検査法の進歩および血液凝固因子の免疫学的解明により、こうした分類の中でvon Willebrand病の様に位置づけの変更を余儀なくされた疾患もある。Osler病も1931年Goldstein⁹⁾の診断基準の中には出血時間、凝固時間、血餅収縮、血小板数、Rumpel-Leede試験が正常なことが掲げられている。しかし1944年Singerは、本症のある例では、血餅収縮の不良がみられると述べている。またRumpel-Leede試験がしばしば陽性に出ることが知られ、本症の血管壁以外の出血性素因についても関心がもたれて来た。そして1964年、Mukle¹⁰⁾は22例の本症患者で18例に明らかな血小板粘着能の低下を認め、さらに1974年Larsson¹¹⁾はIvy法での出血時間の延長、血小板粘着能の低下、アドレナリン、コラーゲンに比して優位な

ADP凝集の低下を見出した。

また本邦でも1974年井出ら¹²⁾は本症4家系10例の検診で、5例の血小板粘着能の低下、4例のADP凝集の低下を報告している。これらによりOsler病の易出血性は、血管壁の異常に加えて、血小板機能の異常が関与する可能性が示唆された。

我々の症例1、2はともに血小板機能検査において血餅収縮能、血小板粘着能は正常であつたが、血小板凝集能の低下が認められた。またDuke法による出血時間は両者共正常範囲であつたが、血管収縮因子を取り除き止血機構の初期を鋭敏に反映するIvy法による出血時間は症例1、2共軽度延長していた。

ところで、Osler病で出血時間の延長と血小板粘着能の低下がみられることは本症とvon Willebrand病との異同が問題となる。臨床的にvon Willebrand病も常染色体優性遺伝、易出血性、出血時間の延長を示す。またMacfarlane¹³⁾によりvon Willebrand病患者の爪床毛細血管がび慢性に拡張し、障害に対する血管収縮が不十分なことが見い出されており、von Willebrand病の主因も血管壁障害に求められ、vascular hemophiliaと呼ばれた時代もあつた¹⁴⁾。実際Quick¹⁵⁾は明らかな出血時間延長を伴い、遺伝歴のはつきりしない毛細血管拡張症数例をvon Willebrand病と毛細血管拡張症の合併として報告している。しかしOsler病ではvon Willebrand病の様なDuke法による出血時間延長は見られないし、血小板凝集能低下もMuckleによるとvon Willebrand病ほど強いものではないとされている。血小板凝集能の点からもvon Willebrand病はADP、アドレナリン、コラーゲン凝集は正常であり、リストセチン凝集が特異的に低下する。しかし従来の報告ではOsler病におけるリストセチン凝集の検索はなされていない。我々の症例1、2のリストセチン凝集はコントロール例と同様良好な凝集を示し、また両者の血漿第Ⅷ因子活性は100%以上であつた。これらの事実よりOsler病とvon Willebrand病は明らかに一線を画するものと考えられる。

ところでOsler病の血小板粘着能、凝集能はMutean, 井出らによると経過により変動するとされている。確かに我々の症例1はADP $10\mu\text{M}$ で、軽度血小板凝集能低下を認めたものの症例2に比して血小板凝集能低下の程度は軽かつた。こうした点はMutean, 井出らの観察のごとく症例1, 2の臨床経過の差異とか加齢による遺伝的素因の発症時期の違い等が考えられた。

またOsler病の血小板粘着能低下、凝集能低下の病態は十分解明されていないが、Muckleは血小板粘着能低下度と毛細血管拡張の程度、出血の頻度は相関しないとしている。Larssonも本症の血小板粘着能、凝集能の低下は初期止血相を弱めそのため一定出血時間内の出血量を増大させるとしているが、詳細は今後の解明を待たねばならない。

最後に本報告の所見はOsler病の易出血性が先天的血管脆弱性だけによるものでなく、血小板機能異常も関与していることを示唆しており、また従来報告の見られないリストセチン凝集が良好であつた事実は近縁疾患であるvon Willebrand病と相違を示す重要な所見と考えられる。

謝辞 血液学的所見に関して御教授いただいた信州大学小児科学教室 小宮山淳講師に感謝します。

文 献

- 1) Kazuo Miyoshi, et al: Osler's disease (Hereditary hemorrhagic telangiectasia) in Japan. Results on 15 cases in 5 families of ours and 163 cases in 74 families from Japanese literatures and personal communications. Jap J Human Genet 20: 279, 1976.
- 2) Babington BG: Hereditary epistaxis. Lancet ii: 362, 1865.
- 3) Rendu M: Epistaxies répétées chez un sujet porteur de petits anygiômes cutanés et muqueux. Bull Soc Hop Paris 13: 731, 1896.
- 4) Osler W: On a family form of recurring epistaxis. Associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. Johns Hopkins Med J 12: 333, 1901.
- 5) Weber PF: Multiple hereditary developmental telangiectases. Lancet ii: 160, 1907.
- 6) 三好和夫, 他: Osler 病の2家系. 最新医学 8: 1305, 1953.
- 7) 南 春恵, 他: Osler 病の1例. 臨皮 23: 905, 1969.
- 8) Smith CR: Hereditary hemorrhagic telangiectasia and gastrointestinal hemorrhage. Gastroenterology 44: 1, 1963.
- 9) Goldstein HI: Goldsteins heredofamilial angiomatosis with recurring familial hemorrhages. Arch Inter Med 48: 836, 1931.
- 10) Muckl TJ: Low in-vivo adhesive-platelet count in hereditary hemorrhagic telangiectasia. Lancet ii: 880, 1964.
- 11) Larsson SO: Osler's disease with impaired adhesion and aggregation of platelets. Acta Med Scand 196: 133, 1974.
- 12) 井出 望, 他: Osler 病の凝血所見4家系10症例についての成績. 日血会誌 37: 106, 1974.
- 13) Macfarlane RG: Critical review: The mechanism of haemostasis. QJMNS 10: 1, 1941.
- 14) Shulman I, et al: Vascular hemophilia A familial hemorrhagic disease in Males and Females characterized by combined anti-hemophilic globulin deficiency and vascular abnormality. Amer J Dis Child 90: 526, 1955.
- 15) Quick AJ: Telangiectasia: Its relationship to the Minot-Von Willebrand Syndrome. Amer J Med Sci 32: 585, 1967.