

## 日本におけるオスラー病(HHT)診療を巡る実態に関するアンケート形式の調査結果

慶應義塾大学 医学部 脳神経外科

荒井信彦 秋山武紀

本稿は以下の英語論文を日本語で解説したものである。

A questionnaire-based survey to evaluate and improve the current HHT medical and social condition in Japan. Arai N, Akiyama T. Surg Neurol Int. 2020 Oct 2;11:323.

doi: 10.25259/SNI\_211\_2020. eCollection 2020.

### 概要

背景：遺伝性出血性毛細血管拡張症（HHT）は多臓器に影響を与える遺伝性全身性血管疾患で、繰り返す難治性の症状を示す。この病気は本邦において最近まであまり認識されておらず、HHT患者やその家族、及び潜在的なHHT患者はそういった日本の医療環境において様々な困難に直面している。このような状況を評価するために、アンケートベースの調査を実施した。方法としては日本オスラー病患者会の会員を対象とした。会員は主にHHT患者とその家族で、アンケートは背景データ、診断に至るまでの期間や病院数、および現在の通院歴や症状の頻度、家族歴などに関する情報を収集した。結果は配布された102の質問票のうち、56の有効回答があった。回答者は主に女性がやや多く（30/56）、全体の平均年齢は55.4歳であった。比較的多くのHHT患者が東京、大阪、福岡県などの大都市の出身であった（ $n = 4 \sim 8$ 人）。初期症状から確定診断までの期間は平均8.8年で、診断までに関与した病院数は平均2.4箇所であった。患者の70%以上がHHTに関連して少なくとも2つの科に定期的に通院していた。患者の4人に1人は家族に対するHHTスクリーニング検査を望まなかった。今回アンケート調査により日本のHHT診療の一部を明らかにした。日本のHHT診療には更なる改善が求められる。

### 背景

オスラー病としても知られる遺伝性出血性毛細血管拡張症（HHT）は、頻繁に出現する難治性の鼻血と特徴的な皮膚病変（テランジエクタジア）、また複数の臓器に動静脈瘻を有することを特徴とした遺伝性全身性血管疾患である。この疾患は最近まで、本邦において非常にまれであると考えられていたが、最新の疫学調査では5000～8000人に1人の日本人が罹患していると推定されている。2017年の厚生労働省によって難病指定を受けているHHT患者は445人のみで、この数字は日本のHHT患者の推定数よりもはるかに少ない。些細な症状や無症候性のHHT患者は見落としや誤診を受ける可能性があり、実際に他国の研究（中国やイタリア）では、HHT患者の診断は多くの場合遅れると報告されている。一方で、肺動静脈瘻のような特定のタイプの病変に対しては予防的介入が国際ガイドライン上で強く推奨されている。これは高リスク群に対する早期の確定診断が、脳卒中や脳膿瘍などの重大なイベントを回避するのに役立ち、生命予後を延長す

ることが証明されていることを根拠としている。また診断されていない患者の苦悩に加えて、診断された後も HHT 患者は困難な状況に直面している。疾患の希少性と症状の多様性のために、医療機関における不適切な管理が生じる。また HHT はその特徴とする難治性の鼻血が頻回に起こる上、複数の臓器で異常をきたす。これにより患者は複数の診療科を受診することを迫られる。場合によっては複数の医療機関を HHT という 1 つの病気の為に受診することもある。これまでに日本の HHT 患者に対する医療に関して体系的で詳細な調査や文献は少ない。我々はこの研究を通じて、HHT 診断の難しさ、HHT 患者の現状などを評価すると共に、HHT 診療に関する日本の現状を改善できる可能性を探る。

## 方法

アンケート形式の本研究は慶應義塾大学病院の倫理委員会によって承認されている。(No.20190176)

非営利団体日本オスラー病患者会の会員（2012年に設立され、2019年6月時は102人のメンバーで構成された組織）に配布された。アンケートの内容は図1の通り。

図1

|   |
|---|
| the patient's age ↔   |
| the patient's sex ↔   |
| the patient's birthplace ↔  |
| the symptom which made the patients visit hospitals ↔                                   |
| the age when the patient noticed the symptoms and at the time of HHT diagnosis ↔        |
| the duration of time between initial symptom and the diagnosis ↔                        |
| the number of hospitals which required the final diagnosis ↔                            |
| the frequency of nasal bleeding ↔   |
| the number of departments the patient routinely visits related HHT ↔                    |
| what the patient hoped the doctor to do ↔   |
| the sensation of economic burden due to HHT ↔   |
| the obtain of the intractable disease certification by Japanese Ministry of Health ↔    |
| the consciousness that the family members frequently had nasal bleeding or not ↔        |
| the number of family members (the patients' parents, siblings and children) ↔           |
| the number of family members diagnosed as HHT ↔   |
| the intent to recommend the undiagnosed patients to visit the HHT outpatient ↔          |
| the reasons why the patient does not recommend their family's visit to HHT outpatient ↔ |
| the experience of genetic test ↔  |

**Figure 1: Questionnaire for hereditary hemorrhagic telangiectasia patients and their families.**

年齢、性別、出生地、初診時の症状、発症時の年齢、発症-診断までの期間、診断までに要した病院、鼻出血の頻度、HHT に関連して定期的に通院している診療科数、医師に患者が望むこと、HHT に関連して経済的圧迫を感じるか、難病認定されているか、家族で鼻出血が多いことに気づいていたか、家族構成員数、HHT と診断された患者数、家族に HHT のスクリーニングを受けてほしいか、その理由、遺伝子検査を受けたことがあるかどうか

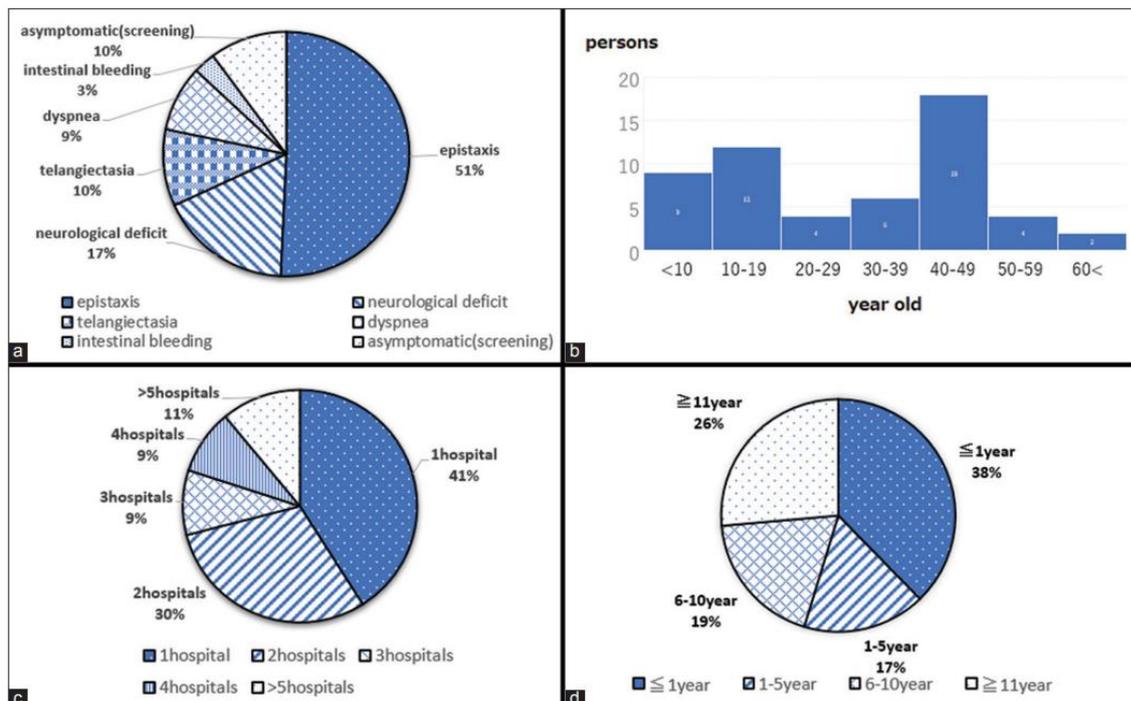
## 結果

### 背景

配布された 102 のアンケートのうち患者、56 の有効回答が得られた。女性が多く、男性の平均年齢は 53.5 歳および女性は 55.4 歳であった。東京、大阪、福岡などの日本の大都市からの患者が多かった(n=4-8)。

### 診断の難しさ

[図 2a]病院受診が必要となる症状は鼻血が最も多く (HHT 患者の 50%)、2 番目は神経症状であった。[図 2b]病院受診時の患者の平均年齢は 40.1 歳。[図 2c]診断までに受診した病院の数は平均 2.4 箇所であった。[図 2d]初期症状から最終診断までの期間は平均 9 年であった。



**Figure 2:** Symptoms and diagnosis of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). (a) Symptoms that compel patients to visit a hospital. (b) Age distribution of initial symptoms. (c) Number of hospitals required for HHT diagnosis. (d) Duration of HHT diagnosis.

### 図 2 HHT の症状と診断について

- 病院受診のきっかけとなった症状
- 初発時の年齢
- 診断に要した病院数
- 診断に要した期間

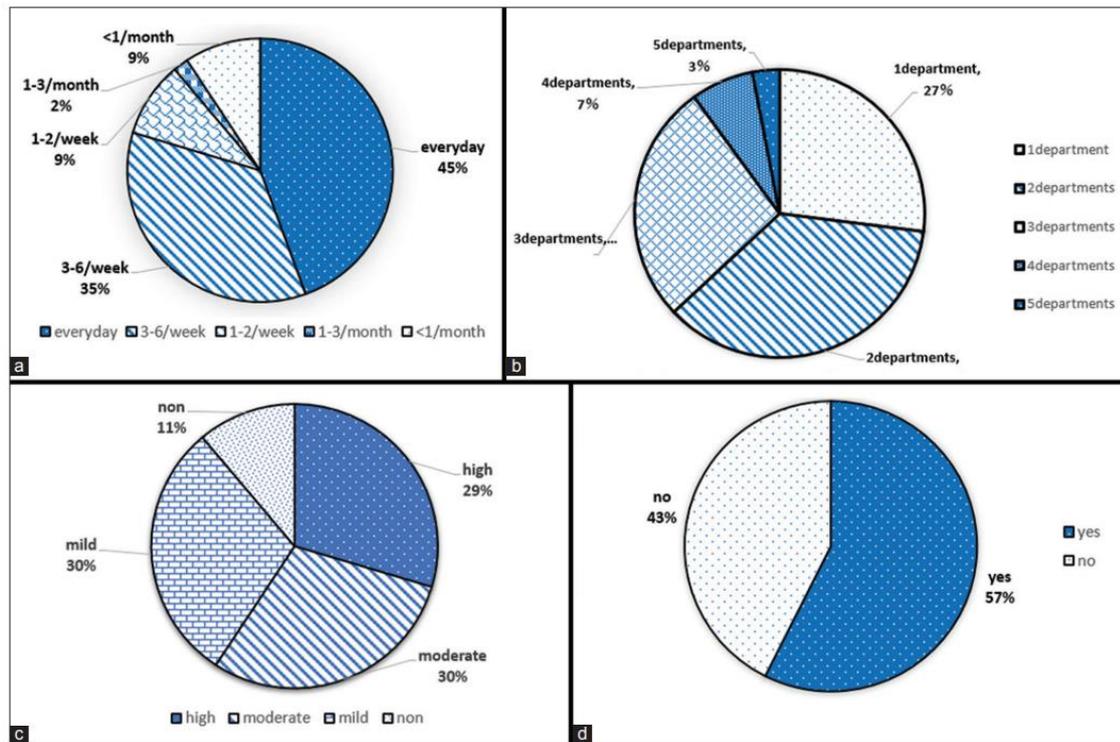
Asymptomatic; 無症状、intestinal bleeding; 消化管出血、dyspnea; 呼吸苦、telangiectasia; 毛細血管拡張、Neurological deficit; 神経学的異常所見、epistaxis; 鼻出血

## HHT 患者の現状

[図 3a]鼻血の頻度は HHT 患者の 45%は毎日苦しんでおり、90%もの患者は少なくとも週に 1 回は鼻血をきたしている。[図 3b]患者が定期的に受診しなければならない診療科数は HHT に関連するもので 2.2 科であり、70%以上の患者は少なくとも 2つの診療科の受診をしていた。

[図 3c]約 60%の患者で HHT の医療管理についてある一定以上の経済的負担を感じている。

[図 3d]厚労省によって難病指定されている患者は本アンケートに回答した全体の 57%であった。



**Figure 3:** Current data of hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) patients. (a) Frequency of epistaxis. (b) Number of departments patients has to visit. (c) Feeling of economical oppression among patients. (d) Proportion of HHT patients who are supported by Ministry of Health, Labour and Welfare.

## 図 3 HHT 患者の現状

- 鼻血の頻度
- HHT に関連して受診している診療科数
- HHT 診療に関して感じる経済的負担
- 難病指定

Department ; 診療科

HHT 患者が医療機関に求めていることは次のようなことであった。

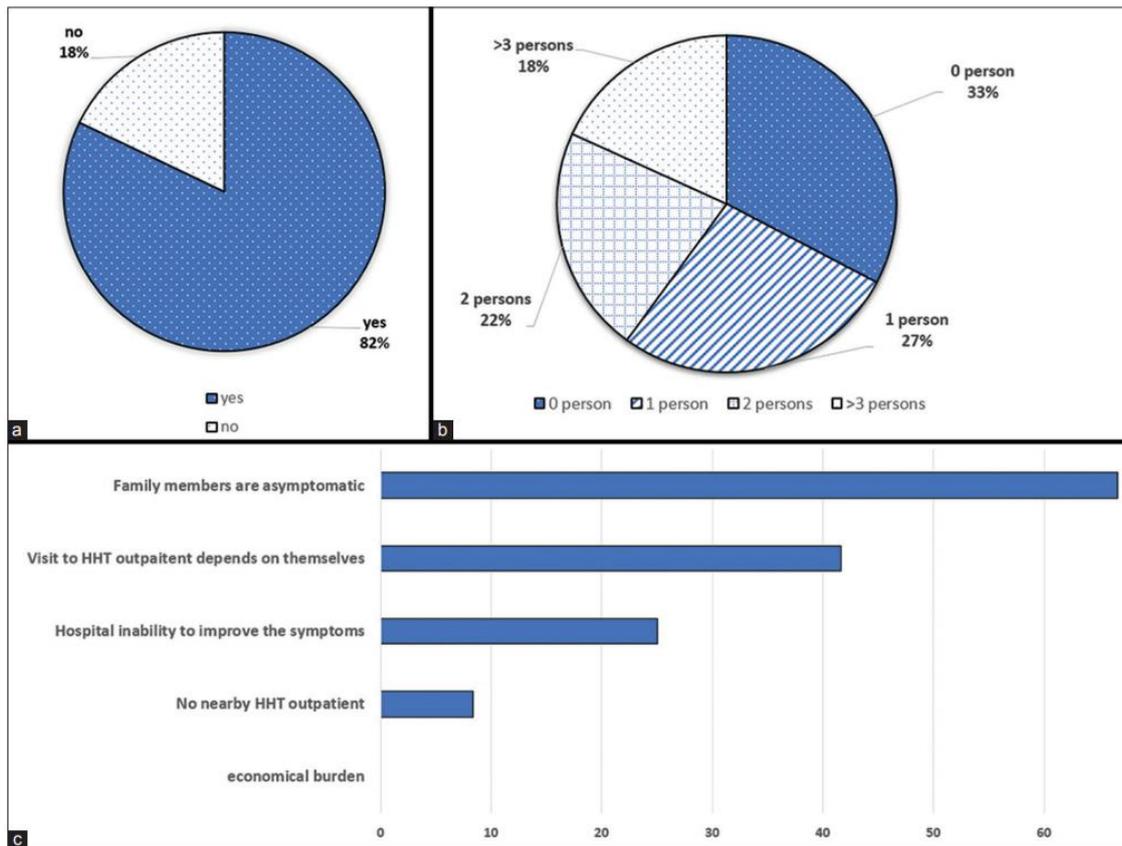
- ・ HHT の治療に関する最新知見を常に伝えてほしい
- ・ HHT に特異的な鼻血を治療できる医療機関への容易なアクセス
- ・ より長い診察時間
- ・ 耳鼻咽喉科医に対しては再発性鼻出血を止めるための知識、専門スキルの習得
- ・ 遺伝子検査や難病指定認定のハードル軽減

### 潜在的な HHT 患者

[図 4a]HHT 患者の 82%が家族内に頻繁な鼻出血があることを認識していた。

[図 4b]HHT 患者を除いて、HHT と診断された家系内（第 1 度遺伝学的親等）の人数は平均 1.3 人/家族であった。本研究においては 1 家系あたり、第 1 度遺伝学的親等の人数は平均 5.4 人/家族であった。

[図 4c]HHT 患者の 24%が家族に病院を受診してほしいと思っておらず、その理由として HHT 患者の 65%は、家族に明らかな症状がないので病院受診が必要ないと考えていた。（グラフ参照）



**Figure 4:** Data of potential hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) patients. (a) Proportion of HHT patients who noticed epistaxis in family members. (b) Number of people diagnosed as HHT other than the patient. (c) Reasons why HHT patients do not want their family members not to visit the medical institution.

### 図 4 潜在的 HHT 患者について

- a. 家系内に鼻血の頻度が多いことに気づいていたか否か
- b. 家族内（生物学的第 1 度）で HHT と診断されている人の数（本人除く）
- c. 家族に医療機関を受診してほしくない理由：
  1. 家族が無症状だから
  2. 外来を受診するかどうかは本人次第だから
  3. 病院は症状を改善させることが出来ないから
  4. 近くに HHT 外来のある病院がないから
  5. 経済的負担

## 考察

私たちの調査から、日本における HHT 医療の現状が明らかとなった。HHT の診断がつくまでには約 9 年が経過し、2-4 箇所の病院の受診を要していた。ほとんどの患者は経済的な負担を感じており、HHT に伴う頻回な再発性の症状、例えば毎日の難治性の鼻出血などにより複数の診療科を受診しなくてはならない。また、HHT 患者が家族に病院受診を勧めないことが多いことが、日本において同疾患が十分に診断されない理由のひとつになっている可能性がある。

## 早期診断への道

鼻血は HHT の顕著な症状で、40 代までにほぼすべての HHT 患者が再発性の鼻出血を経験する。本調査では患者の約半数（45%）が毎日繰り返される鼻出血に苦しんでいた。この割合はこれまでの文献のデータと一致している。さらに鼻血は生活の質に重大な影響を与えることが報告されている。鼻出血は症状としては目立つので、HHT の診断に非常に役立つと思えるが一方で、日常の医療行為では、臨床医は数多くの HHT と関連しない鼻出血の診療にあたっている。また現状では、ほとんどの医療提供者の HHT に関する知識は限られている。我々のデータでは患者の 40% が症状発現から 1 年以内、また 1 つの病院受診のみで HHT の診断を受けている。一方で、45% もの患者が HHT と診断されるまで 5 年以上を要している。確定診断の年齢は平均 40 歳で、この数字はこれまでのイタリアや中国のデータと概ね一致している。それらの国では HHT の症状発現から確定診断までは 25 年以上経過していた。症状出現から診断まで 1 年以上を要している、本研究で言えば全体の 60% にあたる患者群を減少させることが重要で、その為には簡潔なキュラソー基準（1. 再発性の鼻出血、2. 毛細血管拡張、3. 多臓器における動静脈瘻、4. 家族歴）について、潜在的 HHT 患者に遭遇する可能性が比較的高い診療科の耳鼻科医・救急科医及び、かかりつけ医となる開業医に周知することが重要ではないかと思われる。

## 無症候性の潜在的な HHT 患者を特定する方法

HHT は常染色体優性疾患であり浸透率は患者の年齢が上がるにつれて、ほぼ 100% になる。よって理論上は性別に関係なく家族人員の 50% が何らかの症状を示す可能性がある。しかしながら、我々の研究では 1 家族あたり平均 1.3 人の患者が家族内で診断されている。一方で、私たちのデータは、平均 5.4 人が 1 家族（第 1 度生物学親等を 1 家族とする）に属しており、推定される HHT 患者数より診断されている患者数は少ないことになる。まして、この調査は研究に積極的な集団をターゲットとしており、そのようなグループの中でも、HHT 疾患の検出率は低いことが分かった。一般的には、若年者の患者は鼻血や毛細血管拡張症などの症状を含め、自覚症状が全くないこともある。本研究の結果からは HHT 患者は家族に症状がなければ医療機関受診の必要性は低いと考えており、この認識は未診断の HHT 患者の予後を悪化させうるリスクがある。未診断の潜在的 HHT 患者に対しては遺伝子検査が実施でき、複数の遺伝子（ENG, ALK1, Smad4）が HHT の原因として同定されている。日本においては 2020 年 4 月に HHT の遺伝子検査が保険収載されたが、実施できる機関は限られている。重要なことは HHT 患者の診療にあたる医師が、HHT の早期発見と高リスクと考えられる HHT 患者家族に対するスクリーニング検査の重要性を認識することである。

## 日本における HHT 医療管理の将来の方針

多臓器における動静脈瘻のため、HHT は多種多様な症状を示す。脳卒中、脳膿瘍、血便、吐血、心不全などが発生する可能性があり、それらは専門家による特別な治療が必要である。本研究では 3 人に 1 人の患者が HHT に関連する症状にて 3 科以上の受診を必要としており、そういった患者の負担を軽減するためには総合病院において HHT 管理を 1 つのチームとして体系的にフォローアップ出来る部門を作るべきである。日本では HHT 患者に対応できる病院数は限られており、必ずしも必要なすべての診療科がそろっているわけではない。HHT 患者は非常に遠い限られた総合病院に行くか、複数個所の場所の離れたクリニックを受診することを強いられることがある。そういった状況下で、HHT Japan が設立され、HHT の診療を積極的に行っている病院のリストがホームページに掲載されている。しかしながら、そういった病院は日本全国に適切に均等配置されているとは言えず、十分とまでは言えない。アメリカのように日本は HHT 診療を重視し、HHT センターを創設するべきと考える。また治療費用に関しては患者の 60% が経済的負担を感じている。日本では、HHT は日本厚生労働省による難病指定制度 (No.227) があるものの、本研究の集団においてもたった 40% の患者に対してしか難病指定は行われていない。これは難病指定認定を申請できる医師の数が少ないことや難病指定の基準が厳しいことに起因しているようである。

### 本研究の限界

この調査の対象はオスラー病 患者会 (日本) の会員であり、回答数は限られている。研究結果を本邦の HHT 集団に一般化するの難しい。

### 結論

日本の HHT 診療はより洗練されるべきで、HHT センターの創立や HHT 診療専門部門を総合病院において導入すること、及びプライマリケア医の HHT の認知向上のための専門教育が必要であると考えられる。そういった努力が HHT 患者の身体的、精神医学的、そして経済的な苦しみや負担の軽減に繋がり、QOL を改善すると考えられる。また適切に未診断の HHT 患者を適切にスクリーニングすることは日本における HHT 患者の全生存率を改善する可能性があり、積極的に考慮されるべき。

### 謝辞

本研究ではオスラー患者の会 (理事長 村上匡寛 様) の方々の全面協力の元、データを収集することができました。深く感謝申し上げます。また HHT Japan 代表 小宮山雅樹先生には研究にあたり大変貴重なご助言を頂き、有難く存じます。