

## 1

## 歴史的背景

## POINTS

- 遺伝性出血性末梢血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) は、フランスの Rendu、米国の Osler、英国の Weber が主として本疾患を確立したので、名祖として Rendu-Osler-Weber (もしくは Osler-Weber-Rendu) 病ともよばれるが、Osler が本症を独立した疾患概念として確立したことから、単に Osler 病とよばれることも多い。

## 1. 歴史と背景

本症は、1864 年 Sutton によって初めて報告された<sup>1)</sup>。鼻出血、末梢血管拡張および反復性出血のある症例を報告したが、孤児であったため家族歴は不明であった。1865 年に Babington が 5 世代続く鼻出血家系を報告した<sup>2)</sup>。その後、1876 年に Legg は 3 世代続く鼻出血家系と末梢血管拡張との関連について初めて記載したが、血友病の症例としての報告であった<sup>3)</sup>。続いて 1887 年に Chiari は反復性鼻出血と末梢血管拡張の 2 家系を報告した<sup>4)</sup>。さらに 1896 年に Chauffard が多発する末梢血管拡張から反復性出血のある 50 歳女性を報告したが、鼻出血の家族歴はなかった。反復性鼻出血と頬、眉、耳、口唇、舌および口腔内粘膜に認められた多数の末梢血管拡張について記載し、cutaneous hemophilia と命名した<sup>5)</sup>。

Rendu (図 1) は、1896 年に 52 歳男性の症例報告において<sup>6)</sup>、12 歳から続く反復性鼻出血の症状、頬、顎、口唇、舌、軟口蓋、顎および胸部に認められた末梢血管拡張の所見を記載した。家族歴では、父は赤痢に罹患しており頻回に下血の既往があった。母と兄弟にも同様の反復性鼻出血に伴う高度の貧血症状があった。鼻出血の回数は徐々に悪化し 35 歳時には非常に頻回となった。血尿や紫斑は認められず、外傷時や抜歯時の出血量は健常人と同等であったこと、末梢血管拡張は圧排により消退するが、解除により直ちに返ることを記載し、血友病とは独立した疾患であることを



図 1 Henri Jules Louis Marie Rendu (1844~1902)

(GNU Free Documentation License より転載)

明記した。鼻中隔や鼻の粘膜にある末梢血管異常が反復性鼻出血の原因であると推定した。

Osler (図 2) は、1901 年に遺伝性の反復性鼻出血例 3 症例についての詳細な報告をした<sup>7)</sup>。このなかの 2 例は幼少時からの反復性鼻出血と顔面、頬、鼻、口唇および舌の粘膜に多数の末梢血管拡張を認めた。他の 1 例では反復性鼻出血と顔面、頬、口唇、舌、胸部、腹部および背部に末梢血管拡張を認めた。このなかで

報告した55歳男性例は、繰り返す鼻出血および胃がんで死亡したが、剖検所見において、鼻粘膜の多数の末梢血管拡張および胃がんについての記載とともに、胃内の粘膜にも散在した末梢血管拡張を認めたことを記載し、末梢血管異常の内臓疾患の存在について初め



図2 Sir William Osler (1849~1919)

[日本オスラー協会(所蔵)の許可を得て転載]

て明記した。

その後、続編として、Legg以降に報告された文献について1例ずつ考察した論文を発表した<sup>8)</sup>。このなかで、Babingtonの報告例は、鼻出血家系の記載にとどまり、末梢血管拡張についての言及がないことから症例のシリーズから除外している。本疾患を multiple hereditary form with recurrent hemorrhage と命名した。

Kellyは、1906年に反復性鼻出血と多発する末梢血管拡張を認める姉妹(40歳と41歳)の症例を報告した<sup>9)</sup>。父は重度の鼻出血のため62歳で死亡し、姉も遷延する鼻出血により48歳で死亡していた。姉には頬、耳、舌、口腔内、鼻粘膜および指先に多数の末梢血管拡張が認められ、Kellyはその所見をイラストに残している(図3)。

Weber(図4)は、1907年に3世代続く鼻出血家系の42歳女性を報告した<sup>10)</sup>。反復性鼻出血と顔面、耳、口唇、舌、口腔内および指や爪下に末梢血管拡張を認め、家族歴では、父は重度の鼻出血で死亡していた。本疾患の特徴として遺伝的な発生、末梢血管拡張からの出血とりわけ反復性鼻出血の症状および他の出血性疾患の除外について強調している。

さらに1909年にHanesは、典型的な2家系8症例についての報告をした<sup>11)</sup>。これまで報告された症例をまとめるとともに本症の臨床像について詳細に検討し、論文の最後に本疾患を遺伝性出血性末梢血管拡張



図3 (Kelly AB. Glas Med J. 1906; 65: 411-22<sup>9)</sup>より転載)

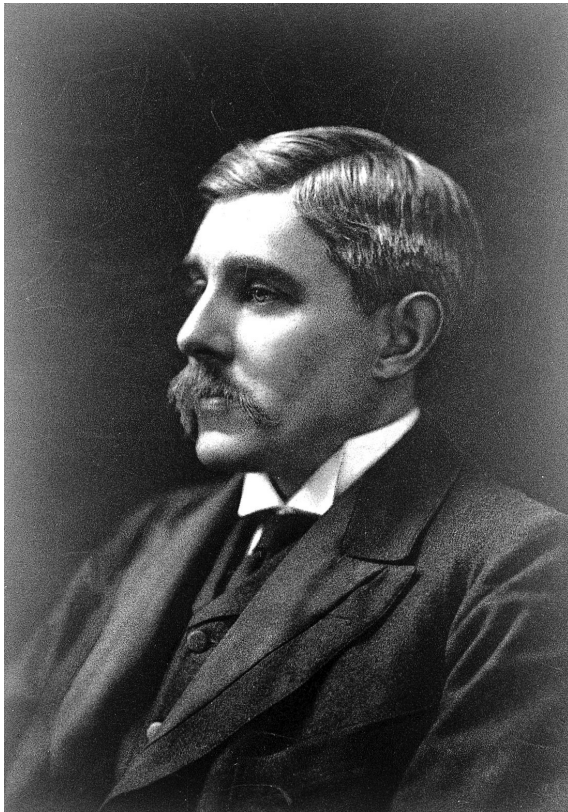


図 4 Frederick Parkes Weber (1863~1962)

(Wellcome Library, London (所蔵) の許可を得て転載)

症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) とよぶことを提唱した。Hanes は、Osler が Johns Hopkins 大学に在籍した最後の年に医学部 1 年生であり、この論文発表時は Johns Hopkins 病院病理学のレジデントであった。この報告例のなかで 32 歳男性の頬の末梢血管拡張から皮膚生検を行い、病理組織所見を描写している (図 5)。

続いて、1908 年には Phillips, Wagget および Ballantyne らが本症の報告例を発表した。

以後、遺伝性出血性末梢血管拡張症とともに Rendu-Osler-Weber (もしくは Osler-Weber-Rendu) 病とよばれるようになったが<sup>12,13)</sup>、Osler の報告が本症を独立した疾患概念として確立した文献として最も重視されるため、単に Osler 病とよばれることも多い<sup>14)</sup>。そこで名祖として Osler の生涯について簡単に触れたい。

なお、本邦では正木が 1934 年に皮膚症状のみから本症を疑った 1 例を報告したが記載に乏しく<sup>15)</sup>、大久保が 1942 年に発表した 2 症例が最初の報告例とされている<sup>14,16)</sup>。

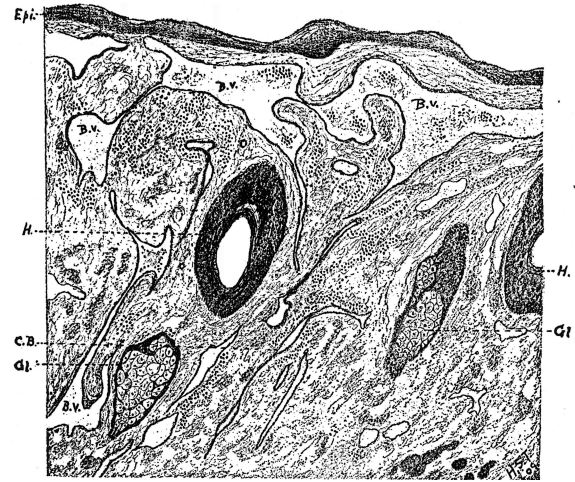


図 5 (Weber FP. Lancet. 1907; 2: 160-2<sup>10)</sup>より転載)

B. V.=Blood Vessels

C. B.=Collapsed Blood Vessels

Epi.=Epidermis

H.=Sheath of Hair Root

Gl.=Gland of Hair Follicle

## 2. William Osler

Osler は 1849 年にカナダの一寒村ポンドヘッドに英国から移住した牧師の第 8 子として生まれた。1866 年 (17 歳) の時、トロント近郊のウエストン学校に入学した。ここでは、彼の生涯に最大の影響を与えた Johnson 牧師から『Religio Medici』(医師の信仰) というトマス・ブラウンの名著を教示され、生涯の座右の書となった。18 歳、牧師を志し Trinity College に入学したが、医学専攻の Bovell 教授の影響を受け、神学から医学に転向し、1870 年 (21 歳)、モントリオールの McGill 大学医学部に転校した。ここで内科の Haward 教授に出会い、大きな感化を受けた。1872 年 (23 歳) 大学卒業後、ロンドンの Sanderson 教授の下で組織学、生理学を学び、血小板の発見をした。ベルリンでは Virchow 教授の下で病理学を学び、ウィーンでは臨床一般を勉強し 1874 年に帰国した。

1875 年 (26 歳)、McGill 大学の生理学講師となり、後に病理学に専念した。また関連病院の Montreal 総合病院の病理解剖と内科臨床に従事した。

1884 年 (35 歳)、Pennsylvania 大学の内科教授として招聘された。病理学に基づく内科学の実力は国外でも



図6 Oslerの回診

(Alan Mason Chesney Medical Archives の許可を得て転載)  
 どんなに忙しくても、ベッドの傍に椅子をひきよせ、腰を掛けて、患者と視線をできるだけ水平になるようにして、優しく語りかけ、患者の話をつっくり聴いた<sup>20)</sup>。

高く評価され、ここでのベッドサイド教育に重点を置いた情熱的な学生教育や多彩な研究(マラリア, 肺炎, 腸チフス)は広く英米に認められた。

1889年(40歳), 新設の Johns Hopkins 大学医学部教授に招聘され, 大学設立時の中心的役割を果たした。今日の卒後研修体系を作り上げ, 病棟で教育することを重視し(図6), アメリカの臨床医学教育の基礎を作った。1892年に執筆した有名な内科テキスト『The Principles and Practice of Medicine』は, 1950年に Harrison の内科テキストができるまで世界中に最も普及した内科教科書となり, 当時10万冊印刷され, 改訂16版までの世界にわたる発行部数は50万部といわれている。臨床医学の研究業績もきわめて高く評価され, 1885年に心内膜炎にみられる Osler 結節, 1895年に全身性紅斑性狼瘡, 1901年に遺伝性出血性末梢血管拡張症, 1903年に真性多血症などを記載し, 診断学に貢献した。医学, 医療のみならず, 看護師教育, 図書館司書の教育などあらゆる方面に及んだ。1904年に出版

した『AEQUANIMITAS』(平静の心)は, 医療従事者のみならず一般人にも大きな感銘を与え, 医師の生き方を示すバイブル的な存在となった。

1905年(56歳), イギリスの Oxford 大学より招聘され欽定教授に就任した。彼は自分の家を“Open Arms”と呼んで, 多くの医学生や医師を招き, 個人的な交流を深くした。オックスフォードでは自分の蔵書の整理を行い, 7600冊からなるカタログを作り, Bibliotheca Osleriana とよび, 後に McGill 大学図書館に収められた。

1914年, 第一次世界大戦が勃発し, 一人息子の Revere は1917年ベルギー戦線で戦死した。Osler は Revere の死という悲しみに耐えて, 講演, 難民救済や公衆衛生活動などに尽力した。

1919年, 慢性肺疾患の持病が悪化し, 胸膜炎から発した肺膿瘍のため, 70歳の生涯を閉じた。Osler は生涯に約1300篇もの学術論文を執筆した<sup>17-20)</sup>。

#### ■文献

- 1) Sutton HG. Epistaxis as an indication of impaired nutrition and of degeneration of the vascular system. *Med Mirror*. 1864; 1: 769-81.
- 2) Babington B. Hereditary hepistaxis. *Lancet*. 1865; 2: 362.
- 3) Legg JW. A case of haemophilia complicated with multiple naevi. *Lancet*. 1876; 2: 856.
- 4) Chiari O. Enfihrungen auf dem Gebiete der Hals und Nasenkrankheiten. Wien, 1887; 60 et seq.
- 5) Chauffard MA. Hemophilie avec stigmates telangiectasiques. *Bulletin et Memoires de la Societe Medicale des Hopitaux de Paris*. 1896; 13: 352-8.
- 6) Rendu H. Épistaxis répétées chez un sujet porteur de petits angiomes cutanés et muqueux. *Gaz des Hôpitaux*. 1896; 1322-3.
- 7) Osler W. On a family form of recurring epistaxis, associated with multiple telangiectases of the skin and mucous membranes. *Bull Johns Hopkins Hosp*. 1901; 7: 333-7.
- 8) Osler W. On multiple hereditary telangiectases with recurring hemorrhages. *Quarterly Journal of Medicine*. 1907; 1: 53-8.
- 9) Kelly AB. Multiple telangiectases of the skin and mucous membranes of the nose and mouth. *Glas Med J*. 1906; 65: 411-22.
- 10) Weber FP. Multiple hereditary developmental angiomas (telangiectases) of the skin and mucous membranes associated with recurring haemorrhages. *Lancet*. 1907; 2: 160-2.
- 11) Hanes FM. Multiple hereditary telangiectases causes

- hemorrhage (hereditary hemorrhagic telangiectasia). Bull Johns Hopkins Hosp.1909; 20: 63-73.
- 12) Gibbs DD. Rendu-Osler-Weber disease: a triple eponymous title lives on. J R Soc Med. 1986; 79: 742-3.
  - 13) Fuchizaki U, Miyamori H, Kitagawa S, et al. Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber disease). Lancet. 2003; 362: 1490-4.
  - 14) 塩谷隆信, 金澤知博. オスラー病—遺伝性出血性末梢血管拡張症—, 呼吸. 1989; 8: 707-12.
  - 15) 正木平蔵. Osler's disease (?) ノ 1 例. 皮膚科紀要. 1934; 23: 85-6.
  - 16) 大久保滉. オスラー氏病ノ症例. 日血会誌. 1942; 5: 92-3.
  - 17) Cushing H. The life of Sir William Osler. Oxford: Clarendon Press; 1925.
  - 18) Bliss M. William Osler: A life in medicine. New York: Oxford University Press; 1999.
  - 19) 日野原重明. 医の道を求めて—ウィリアム・オスラー博士の生涯に学ぶ. 東京: 医学書院; 1993.
  - 20) 日野原重明. 医学するところ—オスラー博士の生涯. 東京: 岩波書店; 2002.

〈瀧崎宇一郎〉