

皮膚症状を呈する小児中枢性シャント疾患の血管内治療  
Endovascular Treatment for Pediatric Central Nervous System Shunt Diseases  
with Cutaneous Manifestation

新見康成

Yasunari Niimi

聖路加国際病院 神経血管内治療科

Department of Neuroendovascular Therapy, St. Luke's International Hospital

Keywords: pediatric cutaneous manifestation, arteriovenous shunts, central nervous system

脊髄動静脈奇形は、Rodeschらによって、genetic hereditary lesions, genetic nonhereditary lesions と single lesionsに分類されている(下図)。これは、脳と脊髄を含めた中枢神経系の動静脈奇形すべてにわたって適応可能である。ここでは、この分類を踏まえて皮膚疾患を呈する中枢神経系の血管奇形について概説する。

#### Genetic hereditary diseases

##### 1. 動静脈奇形

###### a. Capillary Malformation Arteriovenous Malformation (CM-AVM)

CMはport wine stainとも呼ばれ、通常はsporadicに発生し、新生児の0.3%に存在し、GNAQまたはGNA11のsomatic mutationによると言われている。これに対して、CM-AVMは約5000人にひとり発生するautosomal dominantの疾患である。CM-AVMに発生するCMは、典型的には1-2 cmぐらいで淡いピンクか赤みがかかった色調をしており、頭頸部、体感、四肢にランダムに発生する。ほとんどは生後直後から存在するが、小児期には新しい病変が発生する場合もある。CM-AVM1とCM-AVM2が報告されている。

CM-AVM1は、RASA1 geneのmutationによっておこり、CM-AVMの約半数に同定されている。非常に遺伝的浸透性の高い疾患で、多彩な表現型をとる。RASA1 mutationが起こるとRAS signal transduction pathwayをnegative regulationするp120RasGAPの機能が失われ、RASの構造的活性化が起こる。すると、RAF/MAPK pathwayを介したsignalingが持続することによる細胞の発育と増殖が起こり、また、P13/AKTのsignalの持続により細胞の生存が維持される。3次元の細胞培養においては、VEGFを介した細胞の増殖、遊走、分枝形成にはRasの活性化が必要である。RASの構造的活性化は、培養内皮細胞において、ERKを介した細胞増殖とERKとP13Kを介した細胞の遊走を誘発する。かくして、p120RasGAPの機能不全は、VEGFの存在下で内皮細胞の異常な増殖と遊走を起こすと考えられる。

CM-AVM2は、EPHB4の突然変異によって起こり、RASA1 negativeのCM-AVMの半数以上にこの異常が認められる。EPHB4はtransmembrane receptorで、血管の発生段階で、静脈の内皮細胞により多く発現する。そのligandであるEFNB2もtransmembrane receptorで、動脈の内皮細胞に発現する。EPHB4/EFNB2 interactionは、NOTCH signalingとともにarterial-venous differentiationの重要なコントローラーとなっている。CM-AVM1および2の患者では、RASA1ないしEPHB4の機能不全により、RAS/MAPK/ERK系の構造的活性化が起こると考えられる。CM-AVM1および2の患者において病変が局所的、多所性に発生することは、RASA1やEPHB4の機能が細胞レベルで消失するためにはsomatic second hitが必要なことによって説明される。

CM-AVM2の臨床像は、多発性のCM, AVMとBier spotsでCM-AVM1と類似している。また、口周囲と胸部のtelangiectasiaもよく見られ、CM-AVM1との鑑別に利用できる。Fast-flow

lesionの頻度は、CM-AVM1で31%に対してCM-AVM2では18%、中枢神経系に限るとCM-AVM1で10%、CM-AVM2で3%と報告されている。また、Vein of Galen Malformation (VGM)は過去のreviewでは8例が報告されており、CM-AVM1でも2でも報告されている。Parkes-Weber症候群とcervico-facial AVMの頻度は7%でどちらも同じ頻度とされる。

b. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia (HHT, Osler-Weber-Rendu syndrome)

HHTはautosomal dominantの疾患で、5000人に約1名の割合で発症し、反復性の鼻出血で発症することが多い。口、咽頭、顔面、手などに発生する特徴的な末梢血管拡張は、成人ではほぼ100%に発症するが、10代、20代までははっきりしないことが多い。動静脈奇形は肺、肝臓、脳、脊髄、消化管などに発生する。脳の動静脈奇形は約10%に発症する。神経症状の3分の2は、肺のAVMからのparadoxical embolismによる脳梗塞や脳膿瘍により、残りの3分の1は、脳動静脈奇形による。臨床診断に用いられるCurasao criteriaは極めて診断能力が高く有用である。Sporadicに起こる脳動静脈奇形が多発性である率は3%であるが、HHTでは50%と報告されており、micro AVMはsporadicな脳動静脈奇形では7%を占めるが、HHTでは43%を占める。

Kringsらによると、HHTに合併する脳血管奇形を”capillary vascular malformation (CVM)”, AVM, AVFに分類すると、CVMが最も多く61%に認められ、AVMは43%、AVFは12%に認められた。また、44%で二つ以上の血管奇形が認められた。CVMはすべて1 cm以下でテント上に表在性に存在した。AVMは1-3cmのことが多く、辺縁名良でテント上に表在性に存在した。AVFは典型的にはsingle holeのmacro fistulaでテント上に表在性に存在し、若年者に多かった。病変のタイプは多発性は変異遺伝子との相関はなかった。

HHTはその遺伝子欠損から5型が知られている。HHT1はendoglin (ENG), HHT2はactivin receptor like-kinase 1 (ACVRL1/ALK1), JPHT (Juvenile Polyposis-HHT syndrome)はmothers against decapentaplegic homologue 4 (SMAD 4)の突然変異で起こる。約85%のHHTはHHT1ないし2で、ほとんどのmutationはコードされたたんぱく質の機能を喪失させるmissenseないしdeletion mutationである。HHT4は7p14と関係しており、HHT5はgrowth/differentiation factor-2 gene (GDF2, bone morphogenetic protein 9: BMP9とも呼ばれる)のmutationでおこる。HHT5はHHTの約1-2%しかない。これらの変異遺伝子は、TGF- $\beta$ スーパーファミリーのsignalingを仲介するたんぱく質をencode する遺伝子で、血管のremodelingとhemostasisに参与する。

HHTの同一家系の中でも表現型にバリエーションが多いことは、病変の発生にはsecond hit mutationが必要なためと思われる。PTPN14とADAM17という遺伝子の変異が、HHTにおける動静脈奇形において同定されており、PTPN14の変異はHHT1および2の肺動静脈奇形において確認されているが、ADAM17の変異はHHT1の肺動静脈奇形においてのみ確認されている。ADAM17は、TGF- $\beta$ に制御される血管奇形に参与する。

HHTに合併したVGMは、ACVRL1とENGが一例ずつ報告されている。

c. PTEN Hamartoma Tumor Syndrome (PHTS)

PTENは重要なtumor suppressor geneで癌の発生に参与する。このmutationがAVMを発生する機序は明らかになっていないが、PTENはVEGFをdown regulateすることが知られている。Cowden syndromeの80%、Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromeの60%、Proteus like syndromeの50%にPTENのmutationが認められる。Autosomal dominant. 症状は症例によってさまざまに以下の症状が、何歳でおこってもよい。

癌は30歳以降に発症することが多く、平均発症年齢は40代が多い。一生のうちのがんが発生するリスクは、乳がんが85%、甲状腺35%、腎がん 34%、子宮内膜癌 28%、大腸がん 9%、melanoma 6%など。良性腫瘍はlipoma (乳房、GI tract)、Acral keratosis (extremities)、Papillomatous skin papules (全身どこでも)、mucosal papillomas (舌、歯茎、鼻腔内)、Trichilemmomas (hair follicleの腫瘍)、Fibromas (全身)。また、GI tractのポリープは頻度が高く、colonoscopy を行う

と90%以上に認められる。その他、乳房のfibrocystic lesionや甲状腺のmultinodular goiter, Hahimoto's thyroiditisも多い。血管系では、hemangioma, AVM, DVAが起こる。Macrocephalyは94%に起こり、brain tissueのovergrowthによって起こり、dolicocephalyの傾向。Autismも起こる。

mutaionによってPTENの機能が失われると、P13K/AKT/mTOR pathwayが起こるので、mTOR inhibitorのrapamycinが奏功する可能性がある。

## 2. その他

- a. autosomal dominant: Neurofibromatosis, Tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau disease, Hypomelanosis of Ito,
- b. autosomal recessive: Pseudoxanthoma Elasticum, Xeroderma Pigmentosum, Ataxia telangiectasia,
- c. varies by type: Ehlers-Danlos syndrome
- d. X-linked: Fabry disease, Incontinentia Pigmenti,

## Genetic non-hereditary diseases

### a. Sturge-Weber syndrome (SWS)

G protein subunit Alpha であるGNAQとGNA11のsomatic activating hot spot mutation によるとされる。脳の軟膜血管腫と顔面の三叉神経領域のport wine stain, 緑内障を呈するneurocutaneous syndromeで、難治性てんかん、精神運動遅滞を起こす。病態は、脳表静脈の血栓化とそれに伴う毛細血管と細静脈のangioma様の増生および側副血行路としてtransmedullary veinの拡張が、起こることがpial angiomatosisの本態とされる。それによって静脈性虚血や静脈性高血圧がおこり、一側脳の萎縮、石灰化 (tram-track calcification) , pial enhancementが起こる。

### b. Klippel-Trenaunay syndrome

本来slow flow vascular malformationを合併する。

### c. Parkes Weber syndrome

Fast-flow vascular malformation を合併する。

### d. Proteus syndrome

Proteus syndrome is characterized by partial gigantism and asymmetry of the limbs, connective tissue nevi, hemangiomas, lipomas, lymphangiomas, linear verrucous epidermal nevi, hyperostoses, and tubular bone overgrowth

### e. CLOVES syndrome

### f. Mafucci syndrome

### g. PHACES syndrome

### h. CAMS & SAMS

### i. CVM ( cerebrofacial venous metamerism syndrome)

SWSはこの一部としても理解できる。

### j. Pseudo-metameric cerebrofacial venous syndrome

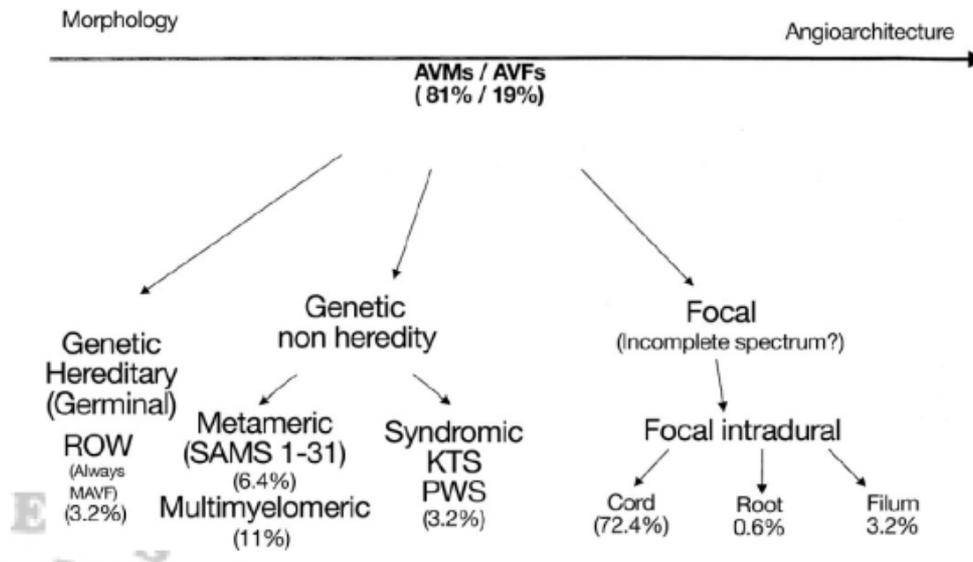
DVA, DSAにcavernous malformation やfacial veno-lymphatic malformationを合併

## 皮膚所見を有する中枢神経系血管奇形に対する血管内治療

1. CM-AVM: 脳、脊髄においてはhigh flow pial AVFがほとんどで、症状のいかんにかかわらず治療対象となる。ただし、無症状の場合はある程度成長を待つなど治療時期の選択が可能である。コイ

ル、NBCAを用いたTAEが主流となる。Vein of Galen Aneurysmal Malformation はsporadic onsetに準じて治療を行う。

2. HHT: CVM, small AVMが血管内治療の適応となることはほとんどない。Pial AVFは治療適応となる。治療方法はsporadic caseに準ずる。中枢神経系ではないが、鼻出血がコントロール不良の場合は、particle embolizationの適応となる。この際、肺動静脈瘻の有無を確認することと、大きめのparticleを用いることが重要である。塞栓血管はいずれ再開通し、鼻出血が再発した際は同じ血管を用いて塞栓術を行う。
3. PTEN mutation: 遺伝子診断はされていないが、臨床的にPTEN mutationが疑われる症例で頭蓋内硬膜動静脈瘻、paraspinal AVFを経験している。難治性で再発率が高い印象を持っている。
4. CAMS, SAMS: CAMSのAVMはびまん性で正常脳組織を介在することが多く、出血など限られた条件下に部分治療の適応となる。SAMSの動静脈奇形もdiffuseなことが多く、根治は困難であるが、症候性病変に対して部分治療を行う。これらの疾患もsporadicな症例に比してdynamicで時間経過による変化が大きい。



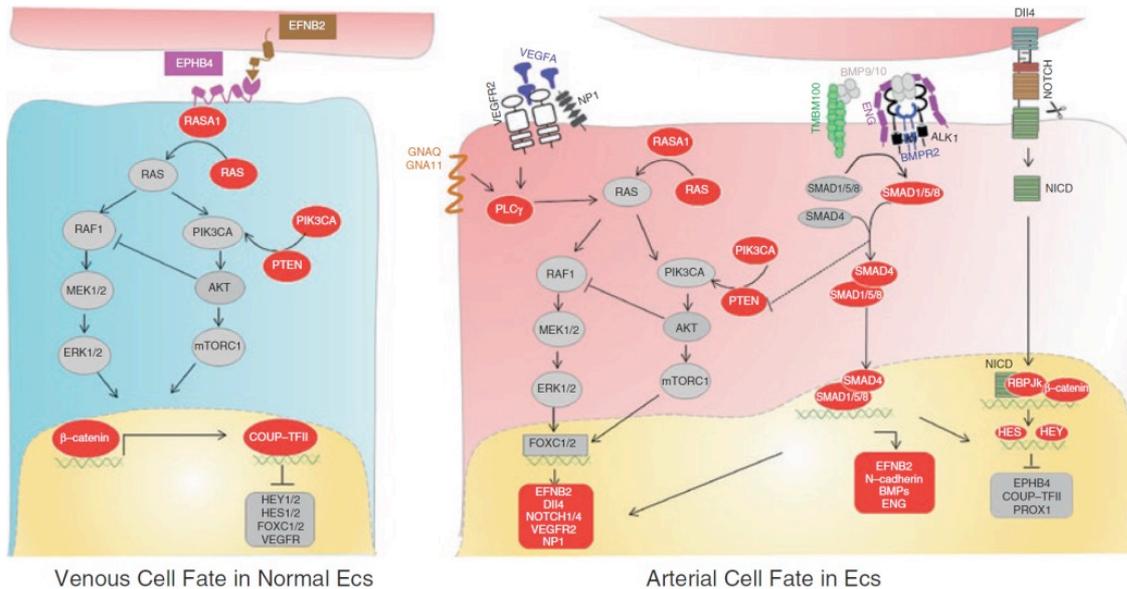
**Table 2** Curaçao criteria

Criteria	Characteristics
Epistaxis	Spontaneous, recurrent nose bleeds
Family history	A first-degree relative with HHT
Telangiectasias	Multiple telangiectasias at characteristic sites (e.g., lips, oral cavity, fingers, nose)
Visceral lesions	GI telangiectasia (with or without bleeding), pulmonary, hepatic, cerebral, or spinal AVM

Pediatric criteria for consideration of PTEN hamartoma tumor syndrome

Required Criteria	Secondary Criteria
Macrocephaly ( $\geq 2$ SD)	At least 1 of the following should be present: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autism or developmental delay</li> <li>• Dermatologic features (lipomas, oral papillomas, trichilemmomas, penile freckling)</li> <li>• Vascular features (arteriovenous malformations or hemangiomas)</li> <li>• Gastrointestinal polyps</li> <li>• Pediatric-onset thyroid cancer or germ cell tumors</li> </ul>

Data from Tan MH, Mester J, Peterson C, et al. A clinical scoring system for selection of patients for PTEN mutation testing is proposed on the basis of a prospective study of 3042 probands. *Am J Hum Genet* 2011;88(1):42–56.



**Fig. 3.1** Molecular signaling pathways of AV specification. In arterial fate, VEGF signaling is initiated when VEGF ligand interacts with a VEGF receptor complex consisting of VEGF Receptor 2 (Vegfr2) and neuropilin 1 (NP-1), inducing Phospholipase C  $\gamma$ -1 (PLC $\gamma$ -1) activity, stimulating the RAS/MEK/ERK kinase cascade to induce multiple genes in the NOTCH pathway, including the ligand DII4 and the receptor, NOTCH1/4. EFNB2, VEGFR2 and NP-1 are also expressed in response to VEGF. NOTCH signaling starts upon DII4 binding to NOTCH receptors, followed by receptor cleavages and NOTCH Intracellular Domain (NICD) release into the cytoplasm. NICD translocates into the nucleus where it associates with the DNA-binding proteins (RBPJk) to initiate transcription of the downstream targets HES and HEY. Activation of NOTCH signaling maintains inhibition of COUP-TFII, EPHB4 and PROX1. BMP9/10 bind to a heterotetrameric complex composed of ALK1 and BMPR2. Endoglin is a co-receptor of this complex and enhances signaling. TMEM100 receptor is known to interact with BMP9/10. Following ligand binding, receptors are phosphorylated and propagate signal through R-SMAD1,5,8 phosphorylation. The R-Smads subsequently associate with SMAD4 to regulate target gene transcription in the nucleus (EFNB2, N-cadherin, BMPs, ENG, HES, HEY and targeted genes by VEGF pathway). Stimulation with BMP9/10 leads also to activation of PTEN. In venous fate, EFNB2 binds and activates its receptor EPHB4. Forward and reverse signaling can then take place. In forward signaling, EPHB4 recruits and activates p120RASGAP (RASA1). RAS is inactivated, resulting in maintenance of RAS/MAPK/ERK and PI3K/AKT/mTOR pathways in inactivated state. Expression of COUP-TFII leads to inactivation of NOTCH target genes, and continuous inhibition of expression of arterial genes. (red color = active protein)

**Table 2** Nonmalignant manifestations

Manifestation	Estimated frequency in CS/PHTS
Macrocephaly	Up to 94%
Lhermitte-Duclos disease	2%–15%
Cognitive impairment (DD/MR/ASD)	10%–20%
Thyroid goiter/nodules/adenomas/thyroiditis	50%–70%
Trichilemmomas	6%–38%*
Oral papillomas	Unclear*
Acral keratoses	Unclear*
Pigmentation of the glans penis	Up to 54%
Gastrointestinal polyps	Up to 93%
Glycogenic acanthosis	Up to 80%
Vascular anomalies	Up to 35%
Lipomas	30%–40%

**Note:** \*True frequency is unclear as not all reported cases have had histologic confirmation by biopsy.

**Abbreviations:** CS, Cowden syndrome; PHTS, PTEN hamartoma tumor syndrome; DD, developmental delay; MR, mental retardation; ASD, autism spectrum disorder; PTEN, phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10.

**Table 3** Clinical diagnostic criteria

A clinical diagnosis of PHTS can be made in an individual having any of the following

- 1) At least three major diagnostic criteria (one of which must be macrocephaly, Lhermitte-Duclos disease, or GI hamartomas)
- 2) At least two major and three minor diagnostic criteria
- 3) Has a relative with a clinical diagnosis of PHTS or a known *PTEN* mutation and has either
  - a) At least two major diagnostic criteria
  - b) At least one major and two minor diagnostic criteria
  - c) At least three minor diagnostic criteria

Major criteria	Minor criteria
Breast cancer	Colon cancer
Epithelial endometrial cancer	Renal cell carcinoma
Follicular thyroid cancer	Papillary/follicular variant of papillary thyroid cancer
Three or more GI hamartomas/ganglioneuromas	Thyroid structural lesions
Macrocephaly	Vascular anomalies
Adult-onset Lhermitte-Duclos disease	Three or more lipomas
Macular pigmentation of the glans penis	Testicular lipomatosis
Mucocutaneous lesions	Three or more areas of esophageal glycogenic acanthosis
– Three or more trichilemmomas – at least one biopsy proven	Autism spectrum disorder
– Three or more palmoplantar pits or acral hyperkeratotic papules	Mental retardation
– Three or more mucocutaneous neuromas	
– Oral papillomas – either three or more, or at least one biopsy proven or dermatologist diagnosed	

**Note:** Adapted with permission from the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>®</sup>) for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian V.2.2015. © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All rights reserved. The NCCN Guidelines<sup>®</sup> and illustrations herein may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of the NCCN. To view the most recent and complete version of the NCCN Guidelines, go online to NCCN.org. National Comprehensive Cancer Network<sup>®</sup>, NCCN<sup>®</sup>, NCCN Guidelines<sup>®</sup>, and all other NCCN Content are trademarks owned by the National Comprehensive Cancer Network, Inc.<sup>42</sup>

**Abbreviations:** GI, gastrointestinal; JNCI, Journal of the National Cancer Institute; PHTS, PTEN hamartoma tumor syndrome; PTEN, phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10.

Table 2 Syndromes with a predominant vascular malformation component		
Syndrome	Associated Phenotype	Vascular Component
Sturge-Weber syndrome	Facial capillary malformation and vascular malformation of eye (typically glaucoma) and/or brain	Capillary malformation of face; conjunctiva, episclera, retina, and/or choroids; vascular malformation of the brain consists of hypoplastic cortical vessels associated with enlarged and tortuous leptomeningeal vessels and often dilated deep venous vessels
Klippel-Trénaunay syndrome	Superficial vascular stain of the skin in association with soft tissue and bony hypertrophy of the affected limb and varicose veins with or without deep venous anomalies	Capillary, lymphatic, venous, or combined slow-flow malformations
Proteus syndrome	Soft tissue and bony hypertrophy of the hands and feet, hemihypertrophy, exostosis, cranial hyperostosis, visceral hamartomas including lipomas, vascular anomalies, and epidermal nevi	Capillary, lymphatic, venous, or combined slow-flow malformations
Parkes Weber syndrome	Overgrowth of an extremity linked to the presence of an AVM with multiple arteriovenous fistulas along the affected extremity addition to a cutaneous red stain	Capillary malformation and AVM or fistula
PTEN hamartoma tumor syndrome	Macrocephaly, macrosomia at birth, lipomas, hamartomatous intestinal polyposis, variable degrees of developmental delay, and pigmented macules on the glans penis, mucocutaneous lesions, such as facial trichilemmomas, cobblestone-like papules on the oral mucosa, acral keratosis, and various papillomatous lesions	Capillary malformations, sometimes multifocal AVMs
CLOVES syndrome	Congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and scoliosis	Capillary, lymphatic, venous, or combined slow-flow malformations
Maffucci syndrome	Enchondromas and vascular anomalies	Venous malformations within bone and on hands is common

Table 1. Diagnostic Criteria for Proteus Syndrome
<p><b>Mandatory general criteria</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mosaic distribution of lesions</li> <li>Progressive course</li> <li>Sporadic occurrence</li> </ul> <p><b>Specific criteria (A, or 2 from group B, or 3 from group C)</b></p> <p><b>Group A</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Connective tissue nevus</li> </ul> <p><b>Group B</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Epidermal nevus</li> <li>Disproportionate overgrowth (1 or more)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Limbs</li> <li>Skull (hyperostoses)</li> <li>External auditory meatus (hyperostosis)</li> <li>Vertebra (megalospondylodysplasia)</li> <li>Viscera (spleen and/or thymus)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Specific tumors before the end of the 2nd decade (either one)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bilateral ovarian cystadenomas</li> <li>Parotid monomorphic adenoma</li> </ul> <p><b>Group C</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Dysregulated adipose tissue (either one)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Lipomas</li> <li>Regional absence of fat</li> </ul> </li> <li>Vascular malformations (1 or more)                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Capillary, venous, and/or lymphatic malformation</li> </ul> </li> <li>Facial phenotype                             <ul style="list-style-type: none"> <li>Dolichocephaly</li> <li>Long face</li> <li>Minor downslanting of palpebral fissures and/or minor ptosis</li> <li>Low nasal bridge</li> <li>Wide or anteverted nares</li> <li>Open mouth at rest</li> </ul> </li> </ul>

References

1. Rodesch, G et al. Classification of spinal cord arteriovenous shunts: proposal for a reappraisal-the Bicetre experience with 155 consecutive patients treated between 1981 and 1999. *Neurosurgery* 51, 374-380, 2001
2. Nguyen, D et al. Cutaneous Manifestations of Proteus Syndrome. *Arch Dermatol.* 140:947-953, 2004
3. Amyere, M et al. Genetics of arteriovenous malformations In. Benes V, et al. ed. *Brain arteriovenous malformations* pp23-36, Springer, 2017
4. Duffy K et al. Genetics and syndromes associated with vascular malformations. *Pediatr Clin N Am* 57, 1111-1120, 2010
5. Krings, T et al. Neurovascular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia; Imaging features and genotype-phenotype correlations.
6. Gammon, A et al. Genetic basis of Cowden syndrome and its implications for clinical practice and risk management. *The application of clinical genetics.* 9, 83-92, 2016
7. Duran, DD, et al. Human genetics and molecular mechanics of vein of Galen malformation. *J Neurosurg Pediatr* 21, 367-374, 2018