

百聞は一見にしかず：目に見える血管病変

大阪市立総合医療センター 脳神経外科

小宮山雅樹

ここで取り上げる疾患は、難しい診断機器は必要としない、問診、視診、聴診、など古典的な診断方法と知識があれば診断可能な疾患、または診断に役立つ疾患で、かつ血管内治療医の役割がある疾患を選んでみた。古典的な診断方法とはいえ、発生学や血管解剖学の知識があれば、更にそれらの疾患の理解が深まり、興味深く診察に当たることが可能である。Seeing is believing的な疾患を取り上げ、一緒に考えてみたい。(発表は顔写真が主となるので、原稿はnet上で公開されるため写真なしとした)。

1. 血管腫とportwine stain

顔面の血管性病変を理解するためには、ISSVAの分類(表1)が重要である。この分類での血管腫は、経過観察だけで、多くの場合はapoptosisで消えていく。この自然経過を知る必要がある。Phace(s) syndromeは、血管腫以外に、脳血管の形成不全、もやもや現象、後頭蓋窩のcyst、眼奇形、大動脈縮窄症、心奇形などを合併する。portwine stainは、毛細血管の血管奇形で、三叉神経の分布との関連が深い。Sturge-Weber syndromeは、第1枝領域のportwine stainとの関連が深い。Phace(s) syndromeもSturge-Weber syndromeもneural crestとの関係が深いとされている。血管腫に凝固異常が合併するKasabach-Merritt syndromeは、難治性の場合が多く、この現象は、他のvein of Galen aneurysmal malformationのような脳血管病変でも合併することがある。

表 1. The International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA)の分類

Vascular tumors

Hemangioma of infancy

superficial, deep, mixed

Congenital hemangioma

Rapidly involuting congenital hemangioma: RICH

Noninvoluting congenital hemangioma: NICH)

Kaposiform hemangioendothelioma (KHE)

Tufted angioma

Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma)

Hemangiopericytoma

Vascular malformations

Simple malformation

Capillary

Venous

Lymphatic (microcystic, macrocystic)

Arteriovenous malformation

Combined malformations

Capillary-lymphatic-venous

Capillary-venous

Capillary-venous with arteriovenous shunting and/or fistula

Cutis marmorata telangiectatica congenita

Phace(s) syndrome

P: posterior fossa anomaly (malformation): 後頭蓋窩の先天奇形、特にDandy-Walker 症候群（第4脳室の拡大、小脳虫部の無形成や低形成、後頭蓋窩嚢胞を特徴とし、水頭症を合併することが多い）、小脳の低形成、小脳皮質形成不全 cortical dysgenesis、くも膜のう胞など。

H: hemangioma of the face and neck: 顔面の血管腫、眼窩への進展、気道に関連した部位、特にsubglottic hemangioma、頭蓋内のくも膜下腔に出来ることもあり、この場合も頭蓋外の血管腫と同様にproliferationとinvolutionの経過をとる。

A: arterial anomaly: 脳血管のdysplastic changeやdolichoectasia、動脈の起始異常、遺残動脈、動脈低形成・無形成、脳血管の狭窄・閉塞、もやもや現象。後述のするように脳血管の狭窄・閉塞性病変を別にする考えもある。

C: coarctation of the aorta: 大動脈縮窄症、大動脈離断（interruption of the aorta）、動脈管開存、cardiac anomaly : ファローの4徴 tetralogy of Fallot、心室中隔欠損、右側大動脈、三尖弁閉鎖、三房心 cor triatriatum。

E: eye anomaly: 眼球の奇形、脈絡膜の血管腫、視神経の低形成、小眼症 microphthalmia、白内障、眼球欠損 coloboma、潜在眼球症 cryptophthalmia。緑内障は少ないともされる。

S: sternal cleft: 胸骨の分離やcleft。他に、supraumbilical midline rapheや正中構造の欠損（midline defect）なども知られている。頭文字 Sに関しては、sternal cleft等の頻度は低く、脳動脈の狭窄性変化 stenotic or steno-occlusive changes of cerebral arteries をこのSに当ててべきだとの意見もある。従って、Phace, Phaces syndromeではなく、Phacess syndrome と呼ばれる場合もある。

これらの症状が、すべて揃う（complete form）とは限らず、いくつかの症状が認められることがあり（incomplete form）、あってもその程度もまちまちで、疾患概念をして重要である。つまり70%の症例で、皮膚所見以外 extaracutaneous manifestationの所見は一つである。男女比は、通常の血管腫（男:女=1:3）よりも女性に多く、男:女=1:9とされ、圧倒的に女性に多いのが特徴である。しかし遺伝的な要素はあまりないとされている。

Sturge-Weber syndrome

encephalotrigeminal angiomatosisやSturge-Weber-Dimitri syndromeとも呼ばれる。Sturge-Weber syndromeは、脳髄膜の血管腫（leptomeningeal angioma、pial angioma）と顔面の皮膚の血管腫（port-wine stain）と特徴とする疾患である。その診断は、皮膚所見と神経学的な所見のみで行われることも多い。顔面の皮膚は、三叉神経の第1, 2枝の領域の皮膚に分布することが多い。Port-wine stainが、三叉神経の第1枝の領域に認められるときにのみSturge-Weber syndromeが認められる。逆に、三叉神経の第2枝や第3枝領域のみのport-wine stainでは、Sturge-Weber syndromeを合併しない。また脳症状や眼症状のあるSturge-Weber syndromeの患者は、眼瞼にport-wine stainがあるとされる。脳のleptomeningeal angiomaは、両側に認められることもあるが、一側の方が多い。発生に男女差にはない。人種や遺伝的な要因もないとされる。

脳病変の部位は、頭頂部と後頭部が多い。神経所見は、その病変部位によるが、痙攣、片麻痺や半盲などの局所症状、頭痛、精神発達の遅延遅滞などがあり、片麻痺と半盲は、一過性でstroke-like episode と呼ばれる。また、緑内障 glaucomaや牛眼buphthalmos（enlargment of the eye）などの眼症状を呈する。緑内障は30-70%の患者に認められる。病変の好発部位である頭頂葉・後頭葉、三叉神経第1枝領域、眼球の関係はmetamericな分布と考えることができる。痙攣は、Sturge-Weber syndromeの75-90%の患者に認められ、難治性であることが多く、生後平均6ヶ月頃から始まる。多くは、focal seizureである。時に、痙攣重積になることもある。痙攣が早期に（1歳以下）始まるほど、難治性の痙攣であるほど、

精神発達の遅れが認められる。早期に始まる痙攣ほどコントロールが難しく、神経脱落症状を伴いやすいとされる。難治性痙攣の定義はないが、例えば少なくとも6ヶ月以上、2剤以上の抗痙攣薬を服用しているのに関わらず、痙攣が起こる場合とすることがある。

Kasabach-Merritt syndrome

1940年に放射線科医のKasabach MMと小児科医のMerritt KKによって初めて報告された症候群（現象）で、小児の血管腫に血小板減少、溶血性貧血、凝固異常などが合併するのが特徴で、出血や感染、多臓器不全などで、12-24%の患者が死亡するとされた。多くの小児期の血管腫が、自然に消退する良性的臨床経過をたどる中で、この症候群は、非常に治療が難しく予後不良な疾患である。どのような血管腫が良性的経過をたどり、どの血管腫がこの症候群になるのかは良く分かっていなかった。病変が既に顕在化しているが、血液学的に正常な場合に、後にKasabach-Merritt現象が新たに出現することがあるかは不明であるが、その頻度はあっても非常に低いと考えられる。多くの症例で、病変の増大とKasabach-Merritt現象は同時に起こる。

しかし、Kasabach-Merritt現象を呈する病変と通常の病変は臨床症状だけでなく、病理学的にも異なり kaposiform hemangioendothelioma、または tufted angioma とされた。血管腫が1歳を超えて活動性であることは通常ないが、このKasabach-Merritt現象を呈する病変は、1歳を超えても活動性である場合があり、病理組織が異なるのも理解できる。血管腫が、生後1ヶ月頃から半年までの増殖期に大きさが最大になるのに比べ、それよりも遅く、場合によっては1歳を超えてからにKasabach-Merritt現象を呈する。逆に、出生前から腫瘤が超音波検査で観察され、出生後に腫瘤の拡大とKasabach-Merritt現象が認められた症例もある。そのため kaposiform hemangioendothelioma や tufted angioma は、病理学的に悪性と良性の中間的な存在とされる。しかし、臨床的、血液学的に critical な時期を過ぎたKasabach-Merritt現象を呈する腫瘤は、次第に消退して、最終的には分からないほどの脂肪組織になっていく。つまり、血管腫とKasabach-Merritt現象を呈する腫瘤は、臨床的にかなり異なる経過を辿るが、最終的に行き着くところは近い。

2. 顔面のtelangiectasia

鼻血と顔面のtelangiectasiaがあれば遺伝性出血性毛細血管拡張症HHTとの関連が示唆される。HHTでは、頭皮、舌、口唇、眼球結膜、指、爪床にtelangiectasiaが認められ、消化管にも同様の病変が認められる。さらに動静脈瘻が、脳・脊髄・肺・肝臓などに認められる。脳塞栓・脳膿瘍の原因疾患となる肺動静脈瘻の合併が多く、コイル塞栓術が適応である。脳の動静脈奇形・瘻は、micro-AVMと呼ばれる1 cm以下の小さな、かつflowも非常に遅いnidusを持つ病変から大きなhigh-flowの動静脈瘻まで様々である。

遺伝性出血性毛細血管拡張症（HHT）

Rendu-Osler-Weber syndrome、オスラー病とも呼ばれる常染色体優性遺伝の疾患である。HHTは mucocutaneous telangiectasia と visceral AVM が特徴で、前者により鼻出血や消化管出血が起こる。特に、鼻出血 nose bleed は特徴的である。血管病変は、動静脈瘻 arteriovenous fistula (fistulous type AVM)、小さなnidus typeの動静脈奇形 (small nidus type AVM)、非常に小さな動静脈奇形 (micro-AVM) の3タイプがある。動静脈瘻は、肺、脳、肝臓に多いとされる。変異した遺伝子によりHHT1とHHT2が分かっている。HHT1はendoglin遺伝子で第9染色体(9q3)に、HHT2はactivin receptor-like kinase遺伝子(ALK-1)で第12染色体に変異した遺伝子がある。多くの患者が、HHT1またはHHT2であるが、10-15%の患者がどちらにも属さないことが分かってきた。HHT1はHHT2よりも臨床的に重症で、鼻出血や毛細血管拡張はより早期に顕在化する。若年性ポリポリポーシス (juvenile polyposis) を伴うHHT-juvenile polyposis overlap syndromeが報告され、第18染色体のSmad4遺伝子の変異よるとされる。また第5染

染色体にlocusがあるHHT3が報告された。さらに鼻血や毛細血管拡張の症状があまりないHHT4も報告され、第7染色体の異常とされる。従って、現在まで、第5,7,9,12,18染色体に異常があるHHTまたはその関連疾患が見つかったことになる。これらの遺伝子は毛細血管の形成に関与することが知られている。

HHTの診断基準には4項目あり、3項目あれば確診 definite、2項目あれば疑診 probable/suspectedとされる。1項目では、unlikelyであり、例えば、4つ目のHHTの1親等以内の家族歴だけがあっても、他の項目が無ければ、HHTである可能性は非常に低い。この診断基準は、Curacao criteriaとも呼ばれ、HHTのカンファレンスがベネズエラの北部のカリブ海のCuracao島で行なわれ、そこで決められたため、そのようにも呼ばれている。

- | | |
|--------------------------|------------------------------------------------------------|
| 1: 繰り返す鼻血 | epistaxis (nose bleed) |
| 2: 皮膚・粘膜の毛細血管拡張症 | mucocutaneous telangiectasia |
| 3: 脳・肺・肝・消化管の血管病変 (動静脈瘻) | visceral arteriovenous malformation/fistula/telangiectasia |
| 4: HHTの1親等以内の家族歴 | family history |

消化管の動静脈瘻の報告はなく、これは、GI tractのtelangiectasiaと理解するべきである。画像診断も重要であるがHHTの診断には、問診が重要である。特に家族歴の中での鼻出血の有無は重要で、多くの症例で問診だけでHHTが十分疑われる。鼻出血の程度は、軽微なものから大量出血のため輸血を必要とする場合までである。鼻粘膜を観察すると、telangiectasiaが多数観察される。鼻出血が症状として有名であるため、鼻出血が全くない症例は、HHTではないかという、必ずしもそうではなく、鼻出血はないが、脳と肺に動静脈瘻がある場合もある。殆どの症例で30歳ぐらいまでには鼻出血は認められるが、これはその年齢より若い場合は、鼻出血が無い場合もあることを示している。子供の頃に、高頻度であった鼻出血が、年齢とともに頻度が下がることもある。女性の場合、生理との鼻出血の程度は深く、生理直前に鼻出血は悪化し、閉経とともに軽減する。難治性の鼻出血がある場合に、この診断基準によらず、出血点が多くあるというだけでオスラー病と誤診断されることがあるので注意を要する。またOsler noduleと呼ばれる、顔面・口腔粘膜・口唇・舌・耳・結膜・手の指・爪床のtelangiectasiaも観察する。特に、舌の病変は特徴的で、高頻度で観察され、診断的意義は大きい。新生児でも認められることもあるが、通常は小児期では少なく、年齢とともにtelangiectasiaが増加する。鼻粘膜や消化管から出血するように、舌や皮膚のtelangiectasiaから出血することもある。Fig.7-4-2. 消化管にもtelangiectasiaが認められ、口腔から恐らく大腸までのどこにでも認められる。実際、内視鏡検査で、口腔、食道、胃、十二指腸、大腸に観察された。この消化管に認められる血管病変は、多くの場合、隆起性の病変でないためbariumによる間接検査である上部消化管検査や注腸検査では、病変を検出できない場合がある。そのため内視鏡検査での直接検査が必要であるが、明らかなtelangiectasiaであっても、胃炎として片付けられることがあり、また内視鏡で粘膜を傷つけたと誤解したりすることがあり、検査を施行する医師もHHTの病変の検査であるという認識が必要である。また、polyposisがHHTに合併することがあることも知って検査を行う。内視鏡で同じように見えるtelangiectasiaも、慢性の貧血、つまり消化管出血の原因になる場合もあれば、そうでない場合もある。

3. 顔面のAVM

単独でAVMが認められる以外に、そのmetameric syndromeであるWyburn-Mason syndrome が知られている。この疾患もneural crestの関与が考えられている。Wyburn-Mason syndromeは、cerebro-facial arteriovenous metameric syndrome CAMSとも言われ、その顔面と脳病変の分布からCAMS-1, CAMS-2, CAMS-3に分けられる。

Wyburn-Mason syndrome

Komiyama

フランスを始めとするヨーロッパでは、Bonnet-Dechaume-Blanc syndromeと呼ばれ、英語文化圏ではWyburn-Mason syndromeと呼ばれることが多いが、基本的には同じ病態である。基本病変は、脳、網膜（他、眼球、視神経、視覚伝導路）の両者に動静脈奇形・動静脈瘻が認められ、この二つの部位以外に、顔面（上顎・下顎）にも同様な動静脈シャントが認められる。これらの病変が、同程度にすべての部位に存在するのではなく、程度も、部位も症例ごとに異なる。脳病変は、視覚伝導路に加え、視床・中脳・小脳・後頭葉にも存在することがある。症状は、病変の部位、その性状によるが、脳病変では、出血が最も多く、視覚路では、視野障害、視力低下・視覚障害が認められる。顔面の動静脈シャントから大量の鼻出血や歯肉出血が起こることがある。この出血が致命傷になる場合がある。また、皮膚病変も認められる場合もある。この病気自身、頻度は非常に低く、性差、人種差はないとされている。また、遺伝性も認められていない。遺伝性出血性毛細血管拡張症との関連はない。最近、中枢神経系の分化の過程で、同じ体節性での神経堤や中胚葉の成分に受精後4週間以内に分化異常が起こるため、同じ体節、つまり顔面と視覚路、眼球と視床などに病変が同時に起こると考えられる。

4. 顔面の静脈性血管奇形

大人で血管腫と診断される多くの病変が静脈性血管奇形であり、gravityや圧迫で顕在化することで診断が可能である。石灰化も特徴である。ISSVAの分類を使う場合、大人では血管腫はない。頭蓋内の静脈性病変と合併するmetameric syndromeが存在し、cerebrofacial venous metameric syndrome CVMSとも呼ばれ、その分布からCVMS-1, CVMS-2, CVMS-3と分けられる。Sinus pericraniiやdevelopmental venous anomalyとの合併も知られている。

5. 脊髄疾患と血管病変

古典的なmetameric syndromeにCobb syndromeがある。脳でのmetameric conceptと同じ考え方で、体節を1から31と数え、spinal arteriovenous metameric syndrome SAMS 1-31に分類されることがある。体節では説明が困難なBean syndromeやKlippel-Trenauney syndrome、Parkes Weber syndromeなどの古典的な症候群もある。

Klippel-Trenauney syndrome

動静脈瘻を伴わない四肢の静脈性・リンパ性奇形が、同じまたは近接する体節に認められることがある。1900年にフランスの神経内科医のMaurice Klippelと彼の助手のPaul Trenauneyが報告した症候群で、(1) port-wine stain (capillary malformation)、(2) 静脈の異常 (varicose veins; 静脈瘤を含む)、(3) 一肢の骨・軟部組織の肥大 (bony and soft tissue hypertrophy or occasionally hypotrophy) の三兆候を特徴とする。動静脈のシャントはない。KlippelとTrenauneyはnaevus vasculosus osteohypertrophicusと呼んだ。Klippel-Trenauney syndromeで上記の三兆候が認められることは6割ぐらいで、二兆候の場合もある。port-wine stainは、多くの症例で認められる。静脈の形成異常、静脈瘤、深部静脈の形成不全・閉塞なども認められる。静脈性奇形が大きい場合には、血小板消費・出血傾向などのKasabach-Merritt現象を呈することがある。痛みや浮腫を伴うことがあり、妊娠を契機に症状が悪化することがある。一肢の肥大は、出生時にすでに認められることもあるが、一歳までには明らかになることが多い。人種間の差や性差はないとされるが、患側は右に多いとされる。脊髄の血管病変の合併は稀である。Syndactylyや指奇形の合併が認められることがある。この疾患のpathophysiologyを深部静脈の還流灌流異常と考えるか、静脈性血管奇形との関連を重視するかによって、疾患概念は異なってくると考えられる。

6. 眼静脈経由の脳還流

Komiyama

小児で両側のS字状静脈洞の閉塞に、動静脈シャントが加わったとき、眼静脈が脳還流の重要なルートとなる。小児では海綿静脈洞への還流が未発達であることも関係している。特徴的なはれぼったい眼の症状・顔貌を呈する。頭皮静脈の拡張を伴うことも多い。

これらの疾患を一度、みるとimpressiveであり、診断に役立つ。また脳神経血管内治療医として、これらの疾患の治療にも役割があると考える。