

過成長症候群と血管奇形 –Overgrowth syndrome and vascular malformation–

金沢大学脳神経外科¹, ルーズベルト病院 血管内治療科²

内山尚之^{1,2}, 新見康成², Alejandro Berenstein²

過成長症候群 (Overgrowth syndrome, 以下OS) とは, 出生時もしくは出生後に著明な体重増加, 頭部や四肢などの肥大をきたす疾患群の総称である. よく知られている過成長症候群は, Proteus syndrome, Klippel-Trenaunay syndrome, Parkes Weber syndrome, Hemihyperplasia-multiple lipomatosis syndrome (HHML) などがある. 本稿では, Proteus syndromeとその周辺の過成長症候群について概説し, さらにある種のOSにparaspinal AVFを合併した症例を提示する.

Proteus syndrome

Proteus syndrome (以下PS) は1979年にCohenらにより新たな疾患群として報告され, 1983年にWiedemannらによってその名を提唱された症候群である¹. 彼らは既知のいずれの疾患群にもあてはまらない4症例を提示し, 1) 手および足の部分的肥大 2) 色素沈着 3) 身体の半側だけの肥大 4) 皮下腫瘍 5) 頭蓋異常 6) 加速した成長 7) 内蔵異常 などの特徴をあげた. 特に, 彼らの患者が出生後1歳までに身体の一部が急激に肥大し, 大きな外観の変化をきたすことに着目し, ギリシャ神話に出てくる, 自身の姿を自由に変えることができた“Proteus”の名をこの症候群につけた. その後1999年にBieseckerらにより診断基準が発表された². すなわち, 1) 病変がモザイク状にみられること 2) 散発的 (sporadic) な発生であること 3) 進行性の経過をとること の3つを必須条件とし, そのうえでこの症候群に特徴的な症候を有しているかどうかで診断を行うこととした. もっとも疾患特異的とされるのは, Cerebriform connective tissue nevus (CCTN) (図1) であり, 必須3条件の他にこのCCTNが存在すれば診断は確定する. その後, PS症例は多数報告されたが, 2004年にTurnerらが報告症例の再検討を行った³. すると, 文献上報告されている205例中, 真にPSと診断できるのは97例 (47%) であったという. 彼らはPSにおける過成長は, 非対称 (asymmetric) で, ねじれを伴い (distorting), 容赦のない (relentless) ものであり, さらに成長の速度が著しく早いことを再度強調している. 一方, PSでないと判断された症例では, 過成長は対称的であり, 成長速度も他の身体の成長と同等であり, 一般に“ballooning”と呼ばれる発育を示すことが多かった. 以後, 診断基準に若干の改訂があり現在に至っている⁴.

PSの原因はいまだ明らかにされていないが, 2000年と2001年に, Zhouらが“Proteus-like syndrome”の患者にPTEN 遺伝子変異がみられることを報告した^{5, 6}. しかし先に述べたように, PSと診断された症例の中にはその診断を否定されるものもあり, Zhouらの報告した患者が真にPSであったかどうか論争的となっている. “Proteus-like syndrome”という名の通り, 著者自身も診断が完全ではないことを示しており, PSの診断基準を提唱したBieseckerらのグループは, PSにおけるPTEN遺伝子変異の関与には否定的立場をとっている⁷.



図1. CCTN. 文献4より

Klippel-Trenaunay syndrome

Klippel-Trenaunay syndrome (以下KTS) は、1900年に2人のフランス人医師、KlippelとTrenaunayにより報告された。この症候群は、1) capillary, venous, lymphatic vascular malformationのいくつかの組み合わせを有し、2) 主に下肢外側に特徴的な静脈瘤があり、3) そして下肢の肥大があることを特徴とする(図2)。この症候群にみられるvascular malformationは“slow-flow”であり、過成長した四肢



(主として下肢)に、何らかのslow-flow vascular malformationが存在することが、病態の本質と考えられている⁸。

2010年にAlomariらが、KTSとspinal AVMの合併について疑問をなげかけた⁹。これまでKTSは、spinal AVMをしばしば合併し得る疾患として教科書にも記載されてきた。しかしAlomariらは、報告症例のKTSの診断が不完全であり、本来はKTSには“high-flow”vascular malformationであるAVMは合併しないと主張し、これまでspinal AVMを合併したKTSであると報告された症例は、後に述べるCLOVES syndromeである可能性が高いと述べている。しかしながら、Alomariらの主張に対する反論もすでになされており¹⁰、KTSにspinal AVMが合併し得るかどうかの論争に決着はついていない。

図2. Typical KT aspect of the lower limb.

Textbook “Surgical Neuroangiography” vol 2.2., p. 767.

Parkes Weber syndrome

Parkes Weber syndrome (以下PWS) は、20世紀初頭にParkes Weberが報告した症候群で、肥大した四肢に、capillary, venous, arterio-venous malformationが種々の組み合わせで合併する。KTSとの決定的な相違点は、“fast-flow”であるarterio-venous malformationが合併し得ることである。またKTSにはlymphatic malformationが合併するが、PWSには合併しないとされている。他に Klippel-Trenaunay-Weber syndromeという名称がある。これは、KTSに、“fast-flow”であるAVMが合併した場合の症候群とされているが、KTSとPWSは本質的に異なる疾患群であり、このKlippel-Trenaunay-Weber syndromeという名称は用いるべきでない、との指摘がある^{8,9}。

Hemihyperplasia-multiple lipomatosis syndrome (HHML)

HHMLは、1998年にBieseckerらによって提唱された¹¹。彼らは Proteus syndromeと診断した10例と、身体の一部に過形成があり脂肪腫も見られるが、母斑や深部の血管奇形のない6例を提示し、後者を Proteus syndromeとは区別すべき疾患であるとした。この症候群は、多発性の皮下脂肪腫を有し、中等度の身体非対称と過成長が特徴とされる(図3)。一般に母斑や深部血管奇形はない。また精神発育や身体機能の発達は正常である。

PSが独立した症候群であるとの報告以降、PSと過剰診断される症例が増加した。しかし、出生時に身体の一部が脂肪腫により非対称であったとしても、体表の血管奇形がなく、その後の身体発育も過剰なものではなければ、PSは否定的でありこのHHMLを考えた方がよい。HHMLにおけるlipomaは身体のどこでも発生する可能性があり、また切除後の再発も頻繁にみられる。よって脂肪腫切除は、その脂肪腫が症候性である場合に限った方がよい^{12,13}。



図3. Lipomatous lesions. 文献12より

Segmental overgrowth, lipomatosis, arteriovenous malformation and epidermal nevus (SOLAMEN) syndrome

2007年, CauxらはCowden病の確定診断がなされている2家系から, 過成長をきたした2人の患者を報告した¹⁴. その症状は, 身体一部の過成長 (segmental overgrowth), 脂肪腫症 (lipomatosis), 動静脈奇形 (arteriovenous malformation), 表皮母斑 (epidermal nevus) の合併でありProteus syndromeに類似していたが診断基準はみださなかった. 2名の患者はgermline PTEN mutation が確認されている. しかしCauxらの報告以降, SOLAMEN syndromeの新たな症例報告はない.

Congenital lipomatous overgrowth vascular malformation and epidermal nevi (CLOVE) syndrome

同じく2007年にSappらは, 一見Proteus syndromeと思われる諸侯を示すものの, 確定診断には至らなかった7例を提示し, 新たな症候群を提唱した¹⁵ (図4). Congenital Lipomatous Overgrowth Vascular malformation, and Epidermal Nevi (CLOVE) syndromeである. PSとの相違点は, CLOVE syndromeでは, 過成長が“ballooning”などの“proportional overgrowth”を示し比較的緩徐であるのに対し, PSでは, 出生時は異常がないものの, その後急激な過成長を示し, その成長がねじれ (distorting) を伴い, “disproportional overgrowth”を示すとされる. また7例全例で, PTEN mutationはないことが確認されている. 診断基準はまだないが, 体幹に混在性の血管奇形 (capillary, venous, lymphatic) があり, 全身に脂肪腫がみられ, 様々な程度の側彎症があり, 一部骨の肥大などがみられる場合で, PSの診断基準に合致しなければ, CLOVE症候群を考えてもよい. さらに2009年にはAlomariが18例のCLOVE syndrome症例を報告し, 体幹に存在する脂肪腫が, 後腹膜腔, 縦隔腔, 胸膜腔さらには脊椎近傍の筋組織内に浸潤する傾向があり, 側彎症をふくむ脊椎の異常が多いことを指摘し, “CLOVES (scoliosis and skeletal and spinal anomalies)” syndromeという名を提唱している¹⁶.

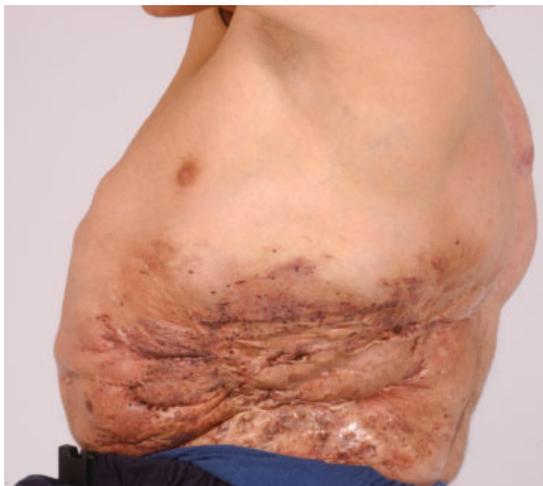


図4. Complex vascular malformation (left). Thoracic asymmetry and rotational scoliosis (right). 文献15より

Management and prognosis of Overgrowth syndrome

PSでは, 過成長に対して多数回の整形外科的手術が必要になる場合が多い. しかし手術によっても過成長が制御できず, 美容上の問題と併せて患者は生活上かなりの制限を受ける. 死亡原因で最も多いのは可動制限に起因する深部静脈血栓症による肺塞栓である. 抗凝固療法が推奨されるが, 外科的処置を要する場合が多いのでそのコントロールは厳密に行う必要がある. 腫瘍の合併も散見されるが, 悪性腫瘍の高頻度の合併はない. 腫瘍発見が疾患予後の改善につながる確証はなく, 定期的な全身検索は推奨されていない⁴. HHMLは一般的に予後良好である. しかし, 約6%に腫瘍 (Wilms tumor, adrenal cell carcinoma,

hepatoblastoma) の合併が報告されているのでエコーによる定期的な健診が推奨されている¹²。CLOVE (S) syndromeに関しては、その疾患概念が提唱されてから日が浅く、長期的な予後は明らかにされていない。しかしながらCLOVE(S) syndromeでは、一般にproportionate overgrowthを示すが、過成長した部位に外科的処置を施した場合、以後はねじれを伴ったdisproportionate overgrowthになることがあるとの指摘がある。可動制限に起因する深部静脈血栓症の発症はPSと同様に予後に直結する問題と思われる。またAlomariらがいうように、perispinal AVM(F)が合併しやすいのであれば、その血管病変への加療も検討する必要がある。

症例提示

症例：20歳 男性

主訴：脊椎脊髄血管病変の評価

病歴：生下時、Port wine stainが胸部にみられた。以後、皮膚及び皮下の血管腫に対して多数回の切除術と左足syndactylyの手術をうける。13歳時に脊椎側彎症に対して固定術（T9-L1）をうけ、以後対麻痺となり車いす使用となる。現在も両側腹および背部に隆起性の腫瘤があり、また腰背部および左下肢の疼痛を訴える。2010年春の定期的なCTにて、T4-6の脊椎周辺に何らかの血管病変の存在を指摘され、今後の治療方針決定のため紹介される。

身体所見：意識清明、精神発育遅滞なし。正常顔貌。対麻痺（L2以下）、感覚はわずかに残存、自己導尿。以下画像参照。



図5.

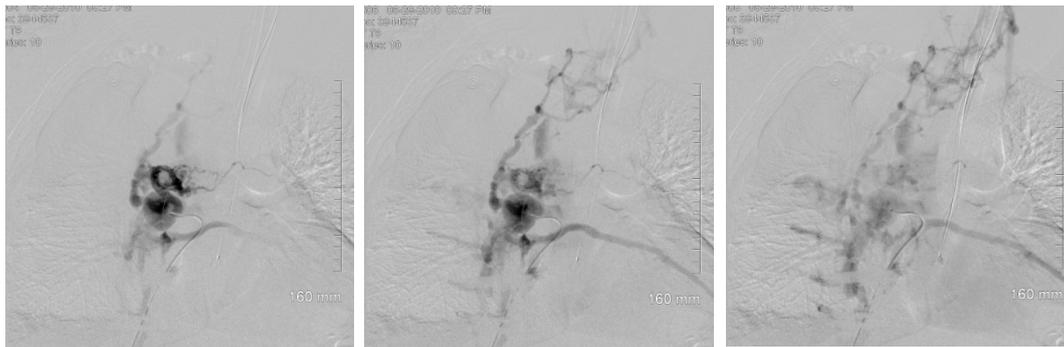


図6. 2010年6月29日 脊髓血管撮影施行.

胸腹部の軟部組織腫瘍への血管流入の所見なし. T4-7のparaspinal AV fistula あり. 硬膜内の病変はなし. Anterior spinal arteryはleft VA, right dorsocervical artery, left T4 intercostal artery から供給される.

経過

Proteus syndromeの診断基準には合致せず別のOSの存在が疑われた. 症候として, chest/abdominal wall vascular malformation, scoliosis, progression of vascular malformations, cutaneous involvement of vascular malformation, paraspinal high-flow malformation, renal hypoplasia, enlarging lipomatous mass, cerebriform patternをとらない一側の足底皮膚の肥厚、 left foot syndactyly があり (図5, 6), PTEN mutationの確認のためNYU Genetic Groupに相談予定であった. 家族にCowden病はいなかった. 入手可能な情報および臨床所見から, 本例はCLOVE(S) syndromeである可能性が高いと考えた. 将来的にscoliosisに対して矯正術が追加される可能性も考慮し, paraspinal AVFに対して血管内手術によるshunt減弱を行う予定とし一旦退院した. しかしBaclofen pump入れ替え手術のため他院入院中の2010年10月13日に死亡した. 死因は肺塞栓の可能性が高い.

考察

Paraspinal AVFに関しては13歳時のscoliosisの矯正手術時には言及されていない. また術後に対麻痺を生じた原因も不明である. このAVFが手術を契機に形成された可能性も完全には否定できないが, fistulaがT4-6に位置するのに対し, scoliosisに対するrodはT9-L1にあることから, 医原性形成の可能性は否定的である.

SappらのCLOVE syndromeの論文では, cerebral AVM, spinal AVMの合併は報告されていない. 2009年にはAlomariが18例のCLOVE syndrome症例を報告し, 体幹に存在する脂肪腫が, 後腹膜腔, 縦隔腔, 胸膜腔さらには脊椎近傍の筋組織内に浸潤する傾向があることを強調している¹⁶. 実際に18例中8例で脂肪腫が傍脊椎および脊椎内に浸潤しており, そのうち5例では傍脊椎に存在する脂肪腫周辺にhigh-flow AVMの存在が確認されている. さらに最近Alomariらは, CLOVE(S) syndromeにspinal or paraspinal high-flow AV shuntを合併した6例を血管撮影画像も含めて報告した¹⁷.

本症例においても脊髓血管撮影でparaspinal AVFの存在が明瞭に示された. これまでOSにおける中枢神経系の血管奇形の合併は比較のまれとされていたが, CLOVE(S) syndromeに関しては, 脊椎近傍に血管奇形が存在することは決してまれな病態ではない. 逆に何らかのOSが疑われ, さらに体表上の血管腫や脊椎近傍の血管奇形が確認された場合, これまではCobb syndromeに代表されるmetameric syndrome や, KTSなどが鑑別にあがったが, 今後はCLOVE(S) syndromeも鑑別にいれる必要がある.

参考文献

1. Wiedemann, H. R. et al. Eur J Pediatr 140, 5-12 (1983).
2. Biesecker, L. G. et al. Am J Med Genet 84, 389-95 (1999).
3. Turner, J. T. et al. Am J Med Genet A 130A, 111-22 (2004).
4. Biesecker, L. Eur J Hum Genet 14, 1151-7 (2006).
5. Zhou, X. P. et al. Hum Mol Genet 9, 765-8 (2000).
6. Zhou, X. et al. Lancet 358, 210-1 (2001).
7. Biesecker, L. G. et al. Lancet 358, 2079-80 (2001).
8. Cohen, M. M., Jr. Am J Med Genet 93, 171-5 (2000).
9. Alomari, A. I. et al. AJNR Am J Neuroradiol 31, 1608-12 (2010).
10. Schumacher, M. AJNR Am J Neuroradiol 32, E76-7 (2011).
11. Biesecker, L. G. et al. Am J Med Genet 79, 311-8 (1998).
12. Boybeyi, O. et al. J Pediatr Surg 45, E19-23 (2010).
13. Dalal, A. B. et al. Indian J Pediatr 73, 609-15 (2006).
14. Caux, F. et al. Eur J Hum Genet 15, 767-73 (2007).
15. Sapp, J. C. et al. Am J Med Genet A 143A, 2944-58 (2007).
16. Alomari, A. I. Clin Dysmorphol 18, 1-7 (2009).
17. Alomari, A. I. et al. AJNR Am J Neuroradiol Published February 10, 2011 as 10.3174/ajnr.A2349.