

Megalencephaly capillary malformation

原田 敦子¹、山中 巧¹、宇都宮 英綱²、山崎 麻美¹

1 愛仁会高槻病院 小児脳神経外科

2 国際福祉大学大学院 放射線情報科学分野

Keywords: Megalencephaly capillary malformation, PI3K-AKT-mTOR pathway, Hydrocephalus, Cerebellar tonsillar herniation, genetic diagnosis

【はじめに】

Megalencephaly capillary malformation (MCAP)は巨脳症に過成長、血管腫、合指症などを伴う症候群である。2012年にPI3K-AKT-mTORシグナル伝達系に關与するPIK3R2、AKT3、PIK3CA遺伝子が責任遺伝子であることが報告され[1]、病態が解明されつつある。しかし、予後にばらつきがあること、大頭の児の中での鑑別が難しいこと、合併する水頭症病態や小脳扁桃下垂に対する手術適応など、診断や治療において定まっていない点も多い。今回は脳外科医の立場からMCAPについて概説するとともに、不幸な転帰となった自験例について報告する[2]。

【概念・定義】

当初、macrocephaly-cutis marmorata telangiectasia congenitaの病名が用いられていたが、本症候群でみられる皮膚病変は血管腫であり、大理石様皮斑ではないことから、MCAPが正確に病態を表していると考えられている。最近では多小脳回を合併することからMCAPはMegalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria syndromeの略語として使われることもある。一方、巨脳症に多少脳回、多指症、水頭症などを合併するmegalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus (MPPH) syndromeという症候群もある。MCAPと症状が重なることが多く、責任遺伝子も一部重複する。MPPHではMCAPで認めるような血管腫や合指症を認めないとされている。

【病因・病態】

上述のようにPI3K-AKT-mTORシグナル伝達系の遺伝子群であるAKT3、PIK3R2、PIK3CAの変異が原因で、常染色体優性遺伝形式をとる。PI3K-AKT-mTORシグナル伝達系は、さまざまな成長因子のリン酸化シグナルを細胞内に伝達し、細胞の増殖やアポトーシスに關与する。現時点では遺伝子診断は研究室レベルで行われている。

【診断】

Tableのようなクライテリアが提唱されているが、責任遺伝子の同定により、今後は遺伝子変異による分類や、MPPHを含めた診断基準が作成される可能性がある。これらのクライテリアでは、大頭症は必須で、その他、血管腫、指の異常、過成長などがあげられている。

【臨床症状】

(1)中枢神経系

生下時から頭囲が大きく、生後も頭囲拡大がみられる。+3SD以上になることが多い。精神運動発達遅滞を呈することが多いが、その程度は様々である。画像所見では多小脳回が特徴的であるが、みられないこともある。片側巨脳症の場合もある。他、厚い脳梁、脳室拡大、小脳扁桃下垂、大脳白質病変を認める。大脳、小脳の肥大により、小脳扁桃下垂や脳室拡大、水頭症を来すと考えられ、後頭蓋窩減圧術や脳室腹腔短絡術が行われることがある。しかし、その適応については定まったものはない。

(2) 皮膚所見

血管腫：表在性で網目状の血管腫で、莓状血管腫のような隆起性病変ではない。口唇上部正中が特徴的であるが、全身どこにでもみられる。入浴時や啼泣時など毛細血管が拡張すると顕著になる。一方、毛細血管拡張時以外は目立たない軽微な血管腫のこともあるので、注意を要する。
皮膚の過伸展：結合組織の異常と考えられている。

(3) その他

過成長、四肢・顔面・頭部の非対称、合指症、先天性心疾患（心室中隔欠損症、心房中隔欠損症、ファロー四徴症など）を認める。不整脈による突然死の報告もある。

【症例】参考文献 2 に報告した症例を呈示する。

39週4日吸引分娩で出生した男児。出生時体重3464g (+1SD)、身長56.9cm (+3.8SD)、頭囲38.5cm (+3.7SD)、胸囲33cmと過成長を伴う頭囲拡大あり。日齢5の頭部MRIでは両側シルビウス裂近傍に多小脳回を認めた (Figure 1)。その後も頭囲は+3SD以上、体重、身長も+1SD以上で経過した。生後4か月時のMRI (Figure 2) では、脳室拡大は認めなかったが、小脳の肥大による後頭蓋窩の狭小化、脳梁の肥厚を認めた。発達遅滞も重度で、哺乳時のムセを認めていた。この頃より啼泣時に前額部に血管腫様の淡い発赤が認められるようになった。MCAPを臨床的に疑い、経過観察していたが、生後5か月時、自宅で心肺停止の状態となり、近隣の救命救急センターに救急搬送された。病理解剖は行われなかったが、死亡時のCTでは硬膜下血腫など新しい病変は認められなかったことから、小脳の肥大との関連が示唆された。本症例は4ヶ月の時点でDNAを採取していたため、全ゲノム検査を行った。MCAPの責任遺伝子の一つであるAKT3遺伝子の変異を認め、遺伝学的にMCAPと診断した。両親の遺伝子検査からde novoであることが確認された。MCAPでは、巨脳症により水頭症や小脳扁桃ヘルニアを来すことがあり、突然死の報告も散見される。本症例のように臨床診断が難しい場合、早期の遺伝子診断が外科的介入（大孔部減圧術や水頭症手術）の適応決定の一助となる可能性がある。

【参考文献】

1. Rivière J-B, Mirzaa GM, O’Roak BJ, et al (2012) De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet* 44:934–940
2. Atsuko Harada, Fuyuki Miya, et al (2015) Sudden death in a case of megalencephaly capillary malformation associated with a de novo mutation in AKT3. *Childs Nerv Syst* 31: 465-471
3. Robertson SP, Gattas M, Rogers M, et al (2000) Macrocephaly cutis marmorata telangiectatica congenita: report of five patients and a review of the literature. *Clin Dysmorphol* 9:1–9
4. Franceschini P, Licata D, Di Cara G, et al (2000) Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita without cutis marmorata? *Am J Med Genet* 90:265-269
5. Wright DR, Frieden IJ, Orlow SJ, et al (2009) The misnomer “Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome” Report of 12 new cases and support for revising the name to Macrocephaly-capillary malformations. *Arch Dermatol* 145:287-293
6. Martínez-Glez V, Romanelli V, Mori MA, et al (2010) Macrocephaly-capillary malformation: Analysis of 13 patients and review of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet Part 1* 152A:3101-3106

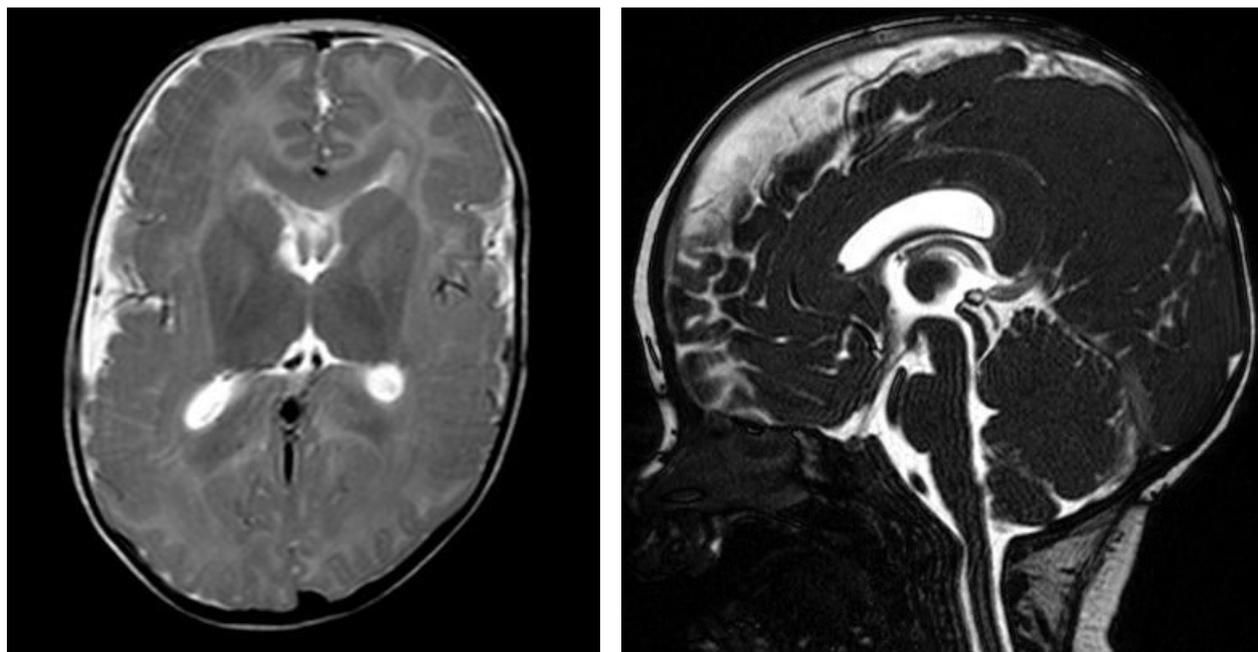


Figure 1 (左)

T2 強調画像水平断 日齢5。 両側シルビウス裂近傍の多小脳回を認める。

Figure 2 (右)

heavily T2強調画像 矢状断 4ヶ月。 脳梁、小脳の肥大を認める。

Table: Criteria of MCAP

Criteria	Robertson, 2000 [3]	Franceschini, 2000 [4]	Wright, 2009 [5]	Martinez-Glez, 2010 [6]
Major criteria	All:	All:	All:	At least 2:
	Congenital macrocephaly CMTC	Macrocephaly	Macrocephaly Capillary malformation	Macrocephaly Capillary malformation Overgrowth/ Asymmetry Neuroimaging alterations
Minor criteria	And at least 4 of 8:	And at least 2 of 6:	And at least 2 of 7:	And at least 2 of 7:
	Toe syndactyly - Hydrocephalus Frontal bossing Midline facial nevus <u>flemmeus</u> - Neonatal <u>hypotonia</u> Connective tissue defect Developmental delay Segmental overgrowth -	Syndactyly Postaxial polydactyly - - Cutis marmorata <u>Angioma</u> - - - Overgrowth Asymmetry	Syndactyly or polydactyly - Hydrocephalus Frontal bossing Midline facial capillary malformation - Neonatal <u>hypotonia</u> - Developmental delay Asymmetry or overgrowth -	Syndactyly or polydactyly - Hydrocephalus Frontal bossing Midline facial capillary malformation - Neonatal <u>hypotonia</u> Connective tissue abnormality Developmental delay - -

CMTC: Cutis marmorata telangiectatica congenital