

図6 網膜血管芽腫の眼底パノラマ写真(患側:右) 43歳, 男性のVHL患者. 歪んで見える(右患側)ことを主訴に来院.  
 a: 腫瘍(血管芽腫)は眼底周辺部, 耳側網膜に, 桃赤色~黄白色を呈する腫瘤としてみられ, 顕著に拡張・蛇行した流入動脈・流出静脈が認められた. 血管周囲には硬性白斑がみられた.  
 b: フルオレセイン蛍光眼底造影では, 拡張した輸出入血管(流入動脈・流出静脈)が明確になるとともに, 腫瘍が過蛍光を呈しているのがわかる.  
 c: 光凝固治療後の, 腫瘍の縮小・改善は明らかである.  
 (写真: 埼玉医科大学 眼科学 板谷正紀教授, 米谷 新教授, 樺澤 昌先生のご厚意による)

頭状嚢胞腺腫と同様, VHL 病ではしばしば腎癌との併存がみられ, また腎 clear cell papillary carcinoma との組織学的類似性がしばしば議論されている<sup>4)16)17)</sup>.

文献

1) Gossage L et al : Nat Rev Cancer, 15 : 55-64, 2015  
 2) Lonser RR et al : Lancet, 361 : 2059-2067, 2003  
 3) 執印太郎ほか: フォン・ヒッペル・リンドウ (VHL) 病診療ガイドライン, フォン・ヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断診療系確立の研究班編, 中外医学社, 2011. 3-14 頁  
 4) Schmid S et al : Oncol Res Treat, 37 : 761-771, 2014  
 5) Ang SO et al : Nat Genet, 32 : 614-621, 2002  
 6) Bento C et al : Eur J Haematol, 91 : 361-368, 2013  
 7) Binderup MLM et al : Dan Med J, 60 : C4763, 2013  
 8) Haddad NM et al : Semin Ophthalmol, 28 : 377-386, 2013  
 9) Ponnaluri VK et al : Biochem Biophys Res Commun, 438 : 71-77, 2013  
 10) Ferzli PG et al : Cutis, 81 : 41-48, 2008  
 11) Weinbreck N et al : Am J Surg Pathol, 32 : 1051-1059, 2008  
 12) Phua YL, Ho J : Curr Opin Pediatr, 27 : 219-226, 2015  
 13) Park TY et al : Scand J Gastroenterol, 50 : 360-367, 2015  
 14) 五十嵐久人ほか: 胆と睪, 35 : 669-670, 2015  
 15) Odrzywolski KJ, Mukhopadhyay S : Arch Pathol Lab Med, 134 : 630-633, 2010  
 16) Brady A et al : Int J Gynecol Pathol, 31 : 133-140, 2012  
 17) Cox R et al : Am J Surg Pathol, 38 : 713-718, 2014  
 \* Akira KURAMOCHI, 埼玉医科大学 皮膚科  
 別刷請求先 倉持 朗: 埼玉医科大学皮膚科 〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

Key words : von Hippel-Lindau disease, capillary malformation, retinal hemangioblastoma, cranio-spinal hemangioblastoma, renal cell carcinoma or cyst, pheochromocytoma, pancreatic tumor or cyst, cystadenoma of epididymis/broad ligament, VHL gene, hypoxia inducible factor pathway

37

# Sturge-Weber 症候群

埼玉医科大学皮膚科 倉持 朗\*

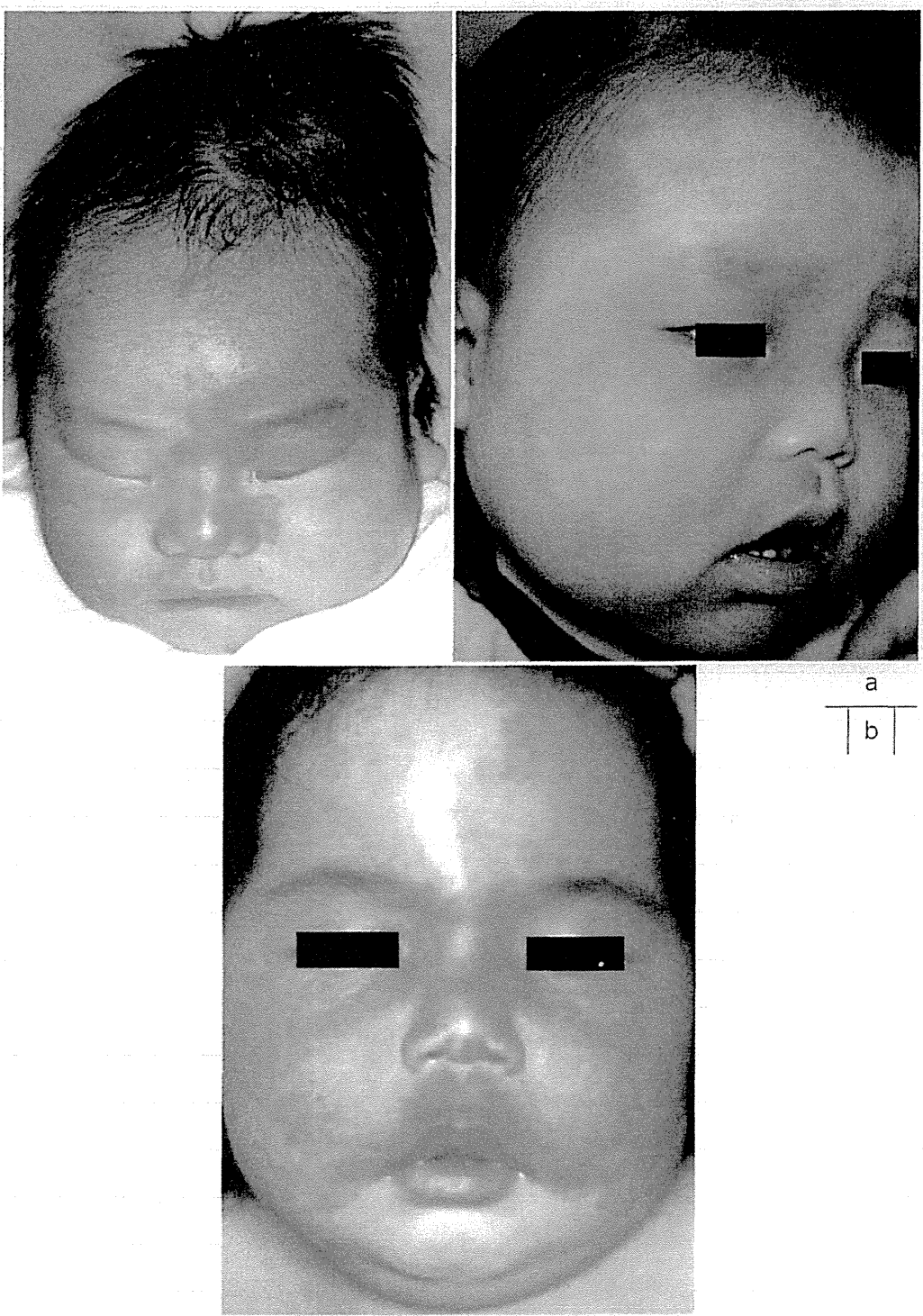
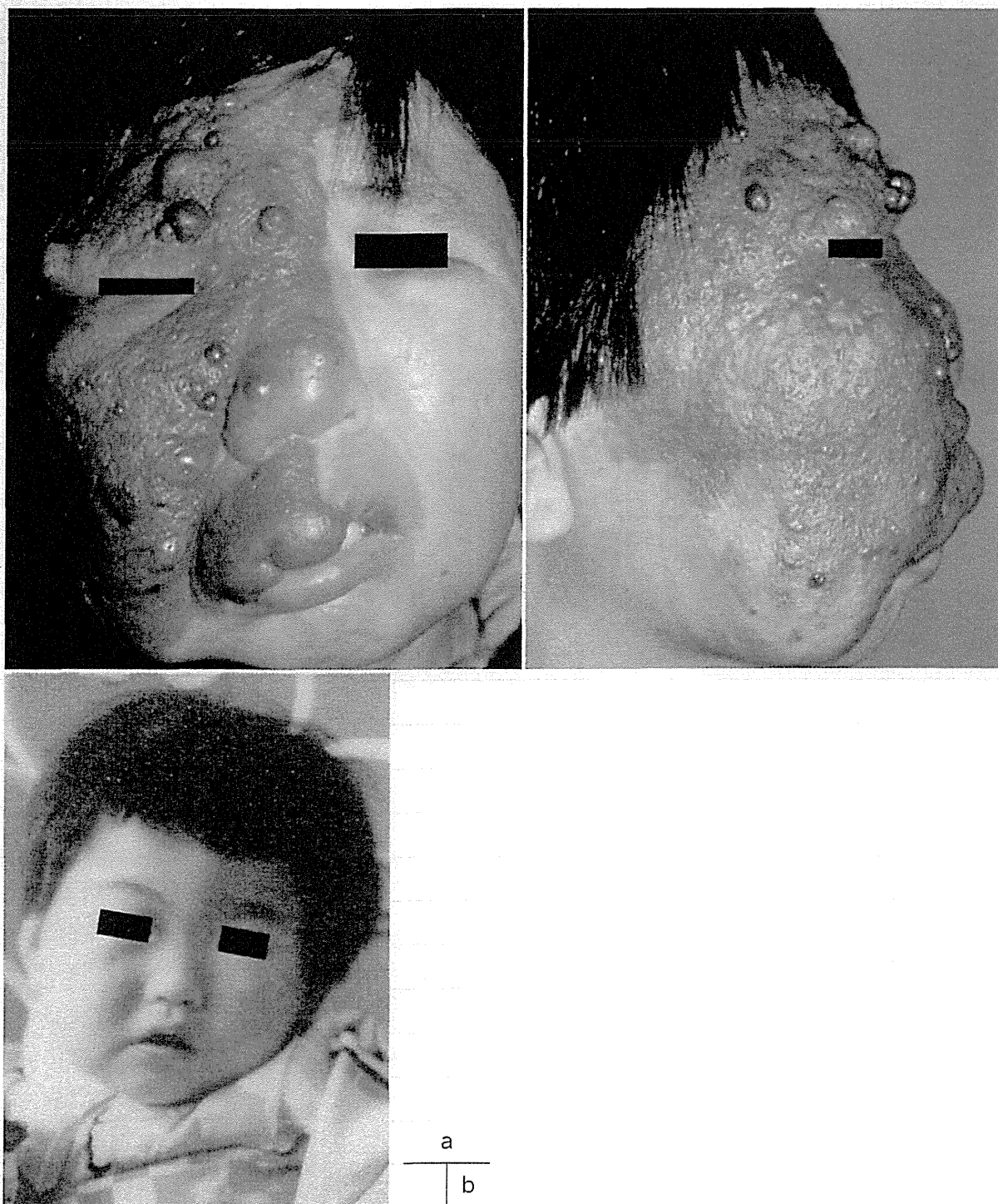


図 1 Sturge-Weber 症候群 (SWS)  
a : 片側性の SWS.  
b : 両側性の facial CM (PWS) を伴う SWS.



(図2は本文参照)

図3 hypertrophic facial CM (soft tissue overgrowth) をきたした SWS

a : hypertrophic facial CM をきたした SWS 女性 (40 歳).

b : a の患者の 3 歳時の臨床像.

## 皮膚科医の心得

- Sturge-Weber 症候群には大きな進歩がみられた。
- Somatic mosaicism が明らかになり GNAQ 遺伝子の early post-zygotic mutation によることが明らかになったこと、facial capillary malformation の分布が従来の三叉神経分枝の支配領域ではなく somatic mosaicism とのかかわりから分類され Sturge-Weber 症候群発症のリスクまで類推されるようになったこと、てんかん発作を阻止するための外科療法が本格化し始めたことなどである。
- Sturge-Weber 症候群は全科的に診ていく疾患であり、日常診療でもこれらの進歩を生かしたい。

### 疾患概念

新 ISSVA 分類では Sturge-Weber 症候群 (Sturge-Weber Syndrome, 以下 SWS) は “facial+leptomeningeal CM (capillary malformation) +eye anomalies± bone and/or soft tissue overgrowth” と定義されている。これらの症状は、胎芽期早期までに頭部血管系原基のクローンに GNAQ (guanine nucleotide-binding protein alpha-q) 遺伝子の体細胞変異がモザイクで生じたため、原始静脈叢の退縮不全・皮質静脈の発生不全と毛細血管の形成異常が惹起されたことに由来する。

### 疫学・分類

性差はなく、5万人の出生に1人の割合で生じる、非遺伝性

で孤発発症の疾患である。ただし SWS には本邦では汎用されていない Roach 分類 (Roach scale) があり、これを ISSVA 分類で改訂すれば、

・ Type I (classic) = facial CM\* +leptomeningeal CM ± glaucoma

・ Type II = facial CM\* ± glaucoma

・ Type III = only leptomeningeal CM

\* facial CM (capillary malformation) : ポートワインステイン (Port-Wine Stain : PWS) を指す。

となるが、Type II では神経症状がみられないこと、また Type III では現実的に頭部画像診断が診断根拠となることから、SWS と診断されていない多数の患者の存在もあと予想される。Type II・III から Type I に移行すると考えられる症例も

あろう。顔面に PWS 型の CM を有する児の約 6% が、また一側の三叉神経第 1 分枝 (眼神経) の支配領域に PWS を有する児の 26% が、SWS を合併するとされる。

### 病因

Shirley らは、SWS の病変部 CM および non-SWS 患者の顔面 Port-Wine Stain (PWS/CM) において、体細胞変異により 9q21 に座位し Gαq をコードする GNAQ の点変異 (c. 548G→A, p. Arg183Gln) がモザイクでみられ (mutant allele は病変部の 1.0~18.1% の細胞でみられた)、またこの変異型 Gαq p. Arg183Gln を強制発現させた細胞では (ブドウ膜メラノーマの組織において高頻度に変異が検出される p. Gln209Leu に比べれば弱いも

の), 下流の ERK の酵素活性の亢進がみられたことを示した (somatic activating mutation in *GNAQ*)<sup>1)</sup>.

細胞内シグナル伝達の変化は MAPK 経路に生じ, AKT 経路には生じない. また *GNAQ* の somatic mosaicism は post-zygotic mutation であるが, それがどの時点で生じるか (developmental time point) により, SWS の血管奇形の発生部位・拡がり, また重症度が規定される<sup>2)</sup>.

SWS では皮質静脈の発生不全があるために, 原始静脈叢の退縮に不全が生じ, 遺残することが第一義的な病因と考えられている. SWS でみられる血管奇形の好発部位である, 顔面皮膚・眼球・側頭葉—頭頂葉—後頭葉の, 胎生初期における血管支配領域は近接している<sup>3)</sup>. また SWS の血管そのものに構造と機能の異常が種々存在することが知られ (SWS の大脳皮質病変部にみられる fibronectin の meningeal vessel での発現低下と parenchymal vessel での発現亢進など), unusual な dynamic remodeling vascular process が持続性に生じている.

## 臨床

### 1. facial CM (PWS)

通常一側の三叉神経第1分枝 (眼神経) の支配領域に主に生じる CM であるが (図 1-a), 第2・第3分枝領域に及ぶもの, 両側性に生じるものも多い (図 1-b). また leptomeningeal CM の発生箇所とのかかわりについては通常, 一側の V1 発生 CM がある際に同側の脳軟膜に CM (正確には venous-capillary anomaly) がみられることが多いが, discrepancy も多く, これらは *GNAQ* の体細胞変異が, 発生どの time point でどの部位に生じたかにむしろ依存する (late-stage での *GNAQ* 体細胞変異は non-syndromic PWS の原因となる).

Dutkiewicz らは, upper facial PWS の分布を, 三叉神経分枝の支配領域ではなく, somatic mosaicism を生じる部位で見直し, 6つのパターンに分類したが (図 2)<sup>4)</sup>, このうち nonmedian linear pattern (パターン1) と cheek and canthus pattern (パターン3) は, SWS 発症とは関連しないとしている. なお, しばしば四肢など他部位に CM が併発し Klippel-Trenaunay 症候群を合併したり, dermal melanocytosis (太田母斑) を併発し色

素血管母斑症を合併したりする. これらの complex-combined vascular malformation・combined pigment anomaly の発症に関して多くの仮説はあるが, いまだ明確ではない. 一部の facial CM では長じて隆起し, 表面に多くの深紅の結節・丘疹を生じる. 組織学的には CM 単独ではなく, 結合織の増生と arterio-venous anastomosis を伴い, 腫瘤状になる. 本邦では hypertrophic type-, または adult type-PWS とよばれてきたが, 欧米では単に bone and/or soft tissue overgrowth が加わったもの, と表現されている (図 3-a~c; c は 188 頁参照).

治療としては, facial CM (PWS) に対してはパルス色素レーザー (PDL), 肥大をきたした腫瘤・局面に対しては, 十分な出血対策を行い切除・植皮術を行うのが一般的である. 前者については, しばしば PDL 照射部位に neoangiogenesis・revascularization が生じ, 有効性が低下するが, *mTOR* pathway の亢進で生じる HIF-1 $\alpha$ ・VEGF・pS6 の活性化がその要因と考えられ, さらにこの PDL 後の revascularization に, rapamycin 外用が有効であることが判明し, 現在, PDL と外用 rapamycin 療

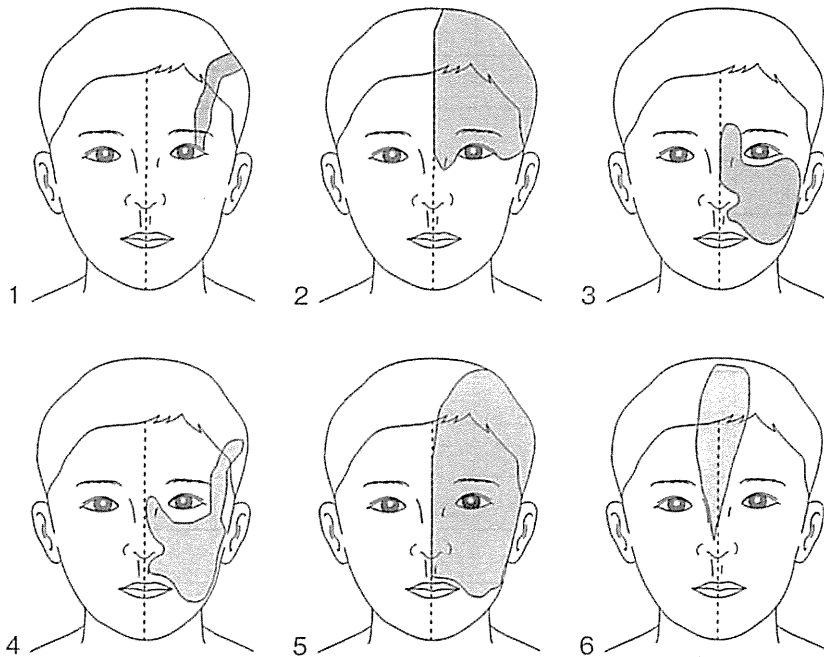


図2 facial CM (facial PWS) の6つの分布パターン: パターン1: linear, パターン2: frontotemporal, パターン3: isolated cheek and canthus, パターン4: combined linear and cheek, パターン5: hemifacial, パターン6: median. このうちパターン1と3はSWS発症のリスクは低い. (文献4)より引用

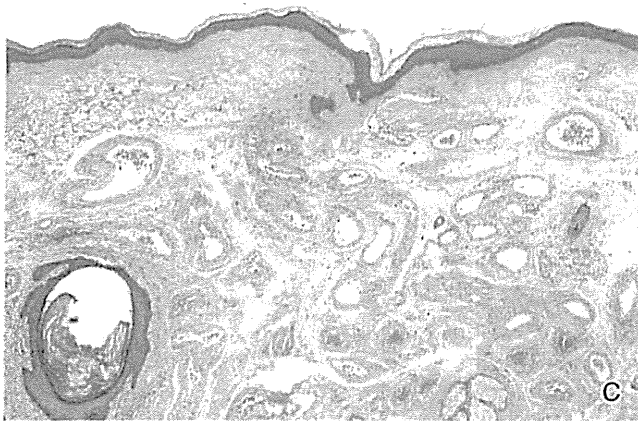


図3 つづき

c: aの病理組織像; 顕著な fibrointimal thickening を伴う thick-walled vein と arterial vessel が近接してみられる. aのような facial CM で生じる arteriovenous anastomosis および arteriovenous malformation に合致する所見である.

法の combination therapy の第2相ランダム化試験が行われている<sup>5)</sup>.

## 2. leptomeningeal CM (venous-capillary anomaly)

神経管の頭側周囲かつ顔面の皮膚となる外胚葉の下で、胎生

6週頃形成された原始静脈叢に退縮の不全が生じ、venous-capillary anomalyが残存すると、この部位の血流停滞、皮質静脈還流障害/深部静脈系の拡張・脳血流低下/虚血、組織低酸素血症、局所の homeostasis の破壊が次々生じ、脳損傷

(皮質神経細胞の脱落・グリオオーシス・石灰化)と、脳機能障害をきたすようになる。75%以上でてんかんを生じ(1歳以前の発症が多い)、そのほかSWSに特有の卒中様発作・片頭痛類似の頭痛・片麻痺や精神運動発達遅滞を生じる。頭部単

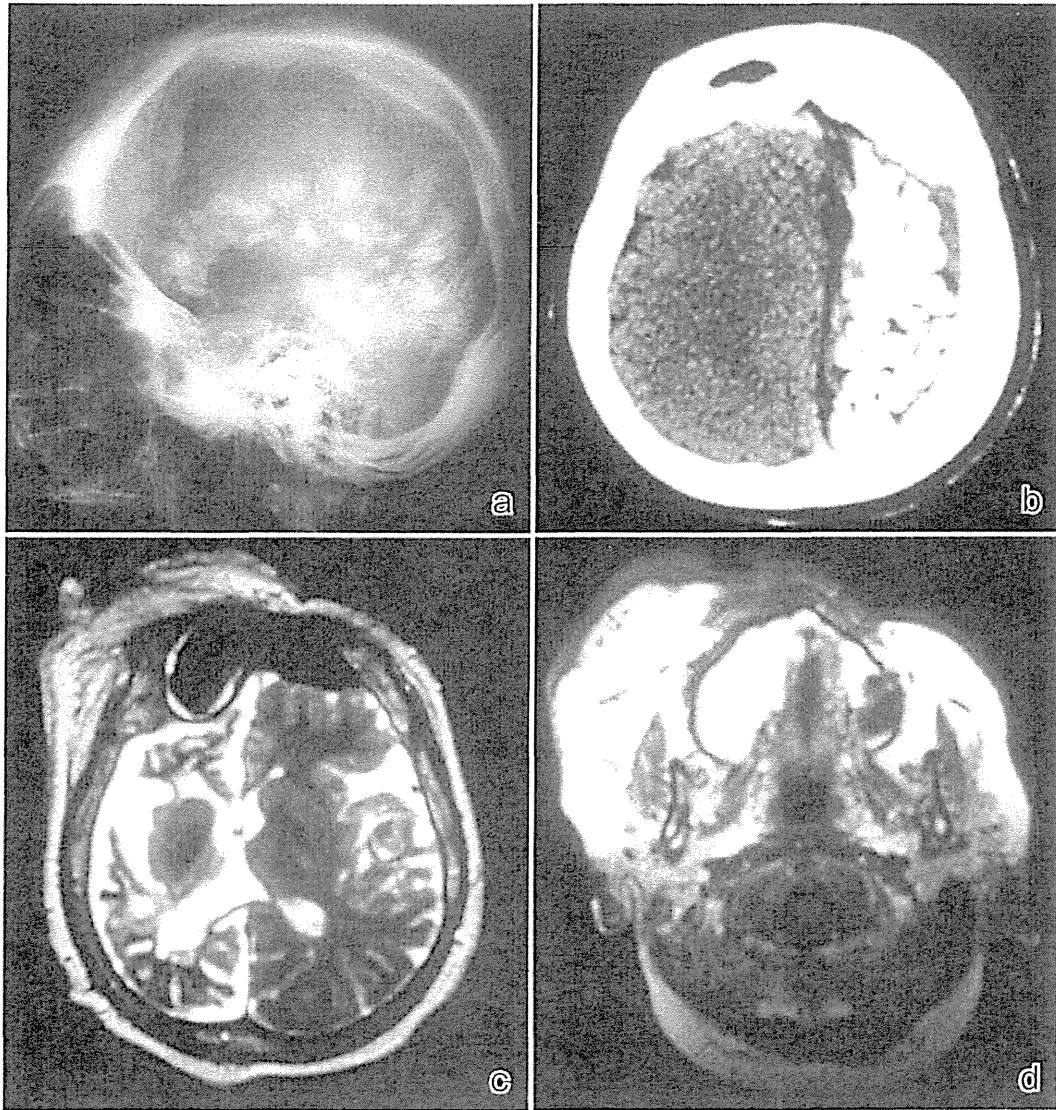


図4 SWSの頭部画像所見

- a: 頭部単純X線: tram-tracks gyriform calcification.  
 b: CT: 顕著な石灰化が認められる。  
 c: MRI: 基底核は intact で皮質の石灰化 (石灰化はMRIでは陰性像) を伴う萎縮が認められる。  
 d: MRI: hypertrophic CM (soft tissue overgrowth) が目立つ。AVA・AVM様構造は flow-void として認められる。

純X線は、脳回の石灰化を反映する tram-line/gyriform calcification を示す検査法であるが、現在、脳血管病変の検出にはMRIが、また脳内石灰化・皮質の萎縮の描出にはCT単純撮影(2歳以降)、病変部血流うっ滞/血流低下の描出には脳血流

SPECT、病変部糖代謝(発作間欠期には低下、発作時と発作後数日間は亢進)の描出にはFDG-PETが有用とされ、用いられている(図4-a~d)。治療の目的はてんかん発作を阻止し、精神発達遅滞を最小限にとどめることにある。抗てんかん

薬、薬物抵抗性の際の外科的治療(病変が片側大脳半球に及ぶ症例での半球離断術・軟膜に病変が局限している際の摘出術)、頭痛に対する鎮痛薬、難治例に対するケトン食、などがある。

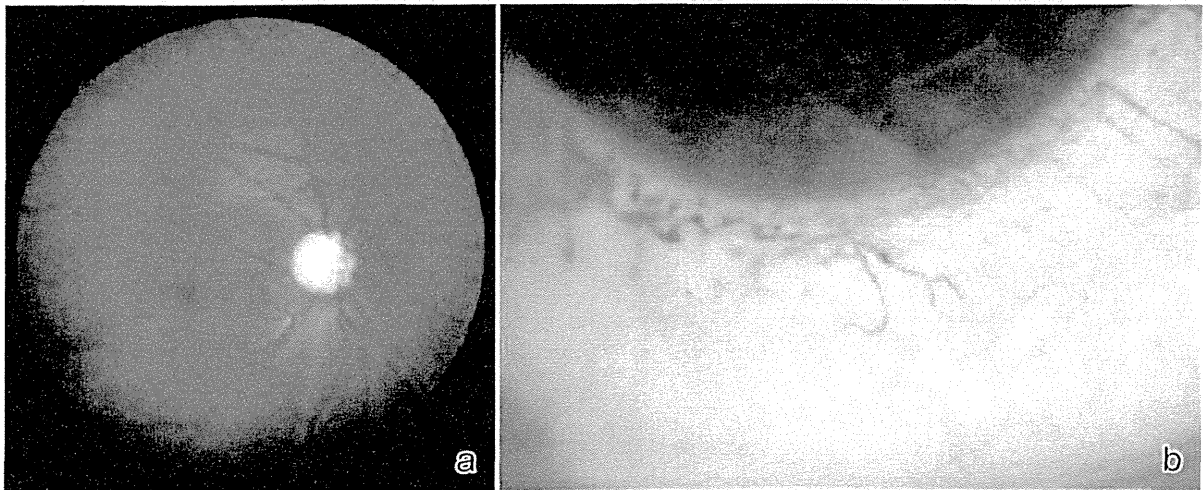


図5 SWSに生じる ocular vascular malformation

a: choroidal hemangioma (患側: 右眼).

b: telangiectasia of the conjunctiva and episclera.

### 3. ocular vascular malformation and glaucoma (図5-a, b)

tortuous slow-flow vessel とよばれる異常血管や血管叢の怒張が結膜・上強膜・網膜・虹彩・脈絡膜などにみられる。びまん性の choroidal hemangioma はトマトケチャップ状眼底を呈し、滲出性網膜剥離の原因となり、光凝固療法の適応となる。glaucoma は上眼瞼に PWS のある症例で多く、また choroidal hemangioma を有する患者の 88% でみられる。2 歳までの発症症例 (60%) と小児-青年期発症症例 (40%) の

2 種類がある。病因としては前房隅角の形成異常 (早発型; 房水流出の抵抗増大を生じ眼圧上昇をきたす) と、血管奇形による眼内容積増大に基づく上強膜静脈圧の上昇 (後発型) の 2 つが考えられている。隅角形成異常に基づく早期緑内障には外科的治療 (線維柱帯切開術・隅角切開術) が絶対適応であり、上強膜静脈圧上昇による青少年期緑内障にはまず薬物療法、無効の際は外科的治療が行われる。

#### 文献

- 1) Shirley MD et al : N Engl J Med, 368 : 1971-1979, 2013
- 2) Freed D et al : Genes (Basel), 5 :

1064-1094, 2014

- 3) 菅野秀宜ほか: 神経症候群, 第2版, IV. 別冊日本臨牀, 2014, 762-765 頁
- 4) Dutkiewicz AS et al : J Am Acad Dermatol, 72 : 473-480, 2015
- 5) Marques L et al : J Am Acad Dermatol, 72 : 151-158, 2015

\* Akira KURAMOCHI, 埼玉医科大学 皮膚科

別刷請求先 倉持 朗: 埼玉医科大学皮膚科 〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

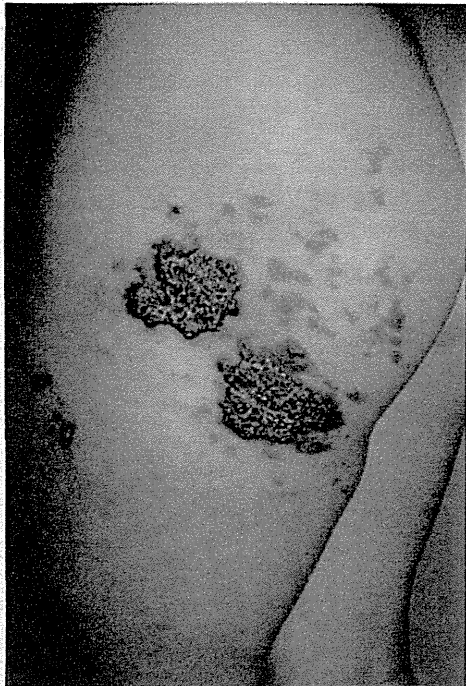
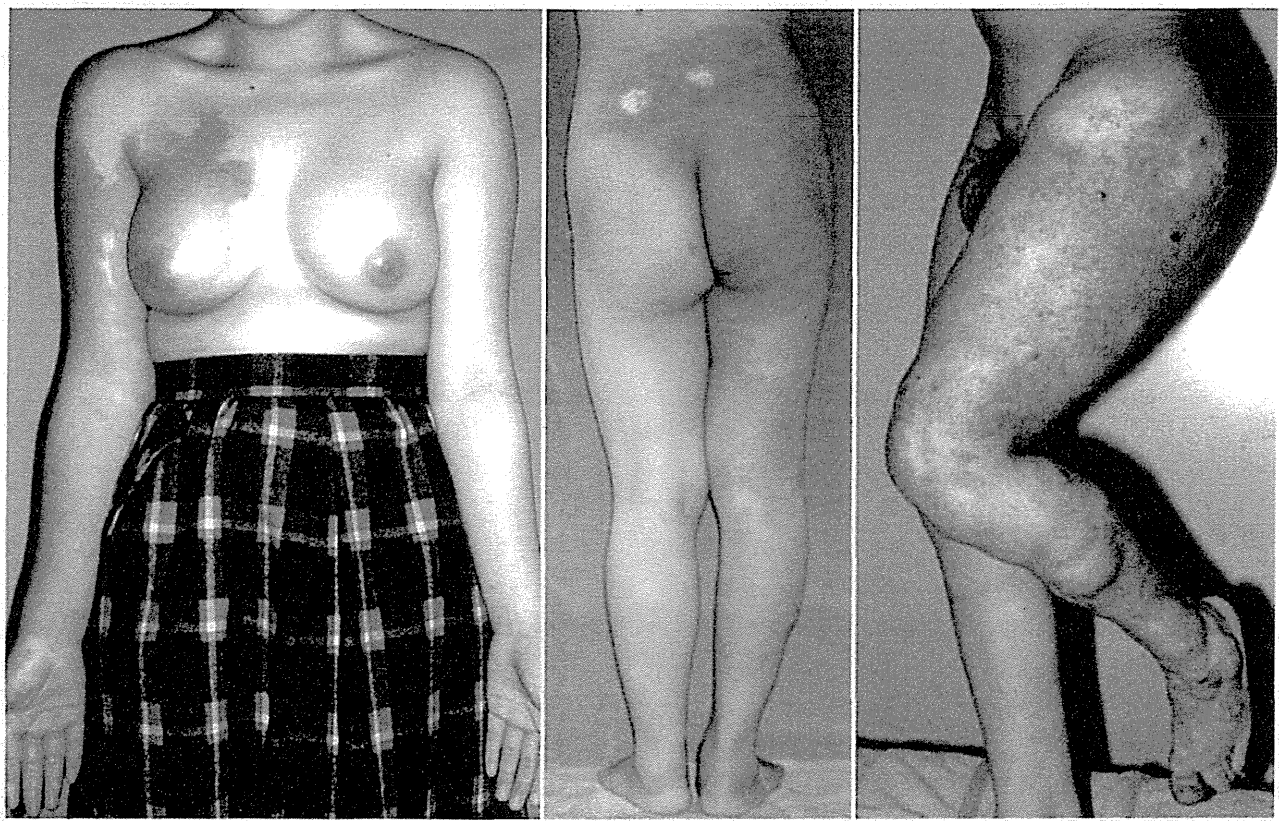
**Key words :** Sturge-Weber syndrome, somatic mosaicism, early postzygotic somatic activating mutation in *GNAQ*, facial CM, leptomeningeal CM, ocular vascular malformation and glaucoma



38

Klippel-Trenaunay 症候群

埼玉医科大学皮膚科 倉持 朗\*



a	b	c
d		

(図1は本文参照)

図2 ベースにある脈管奇形がCVMのKTS  
 a~c : cでは varicose vein が目立つ。  
 d : dはベースにある脈管奇形が hyperkeratotic CVMのKTSである。

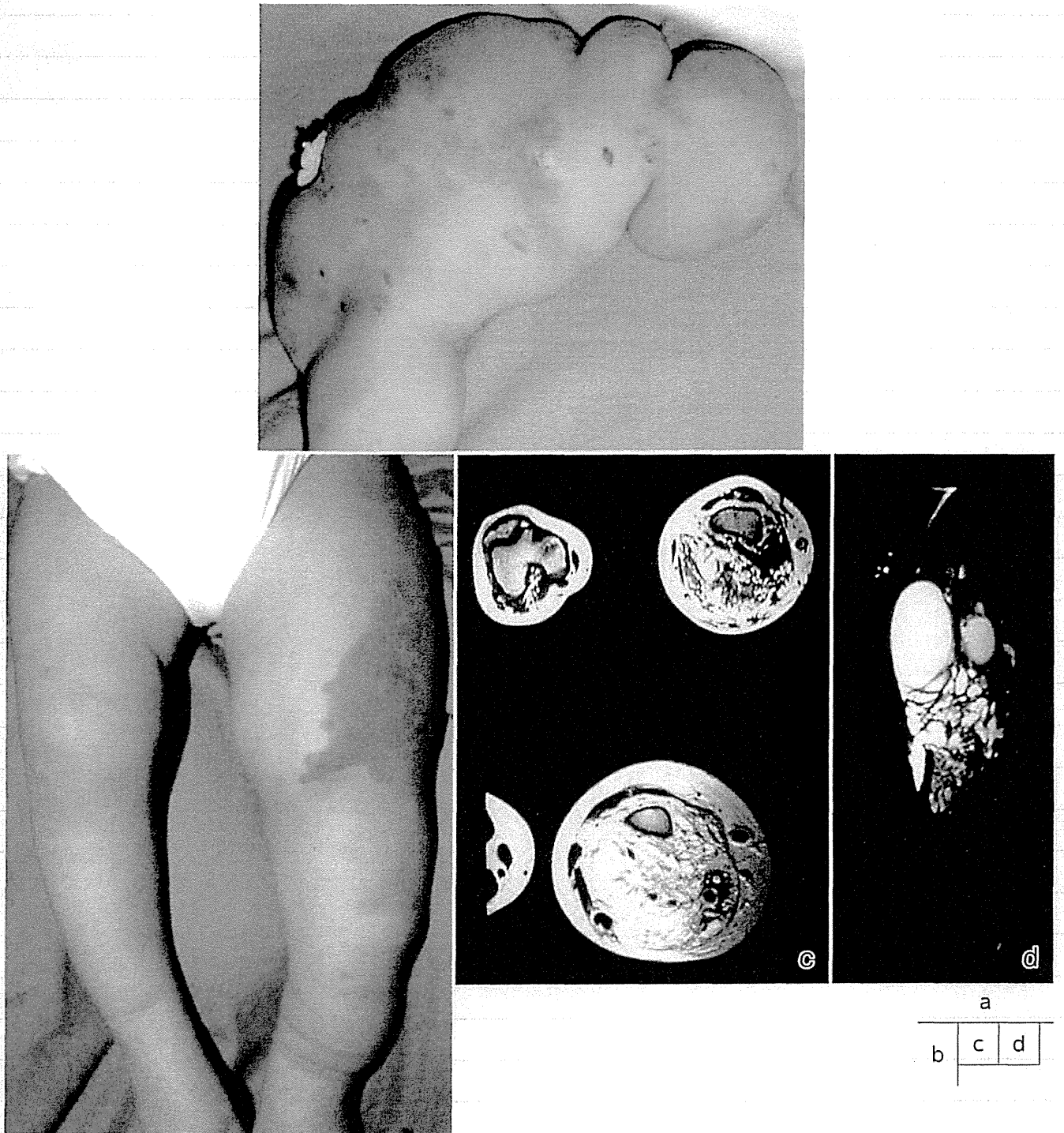
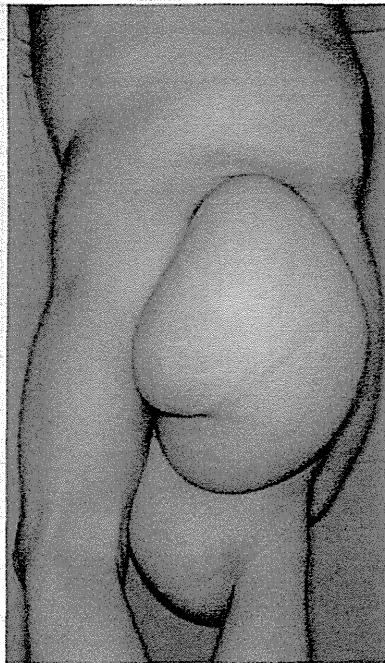
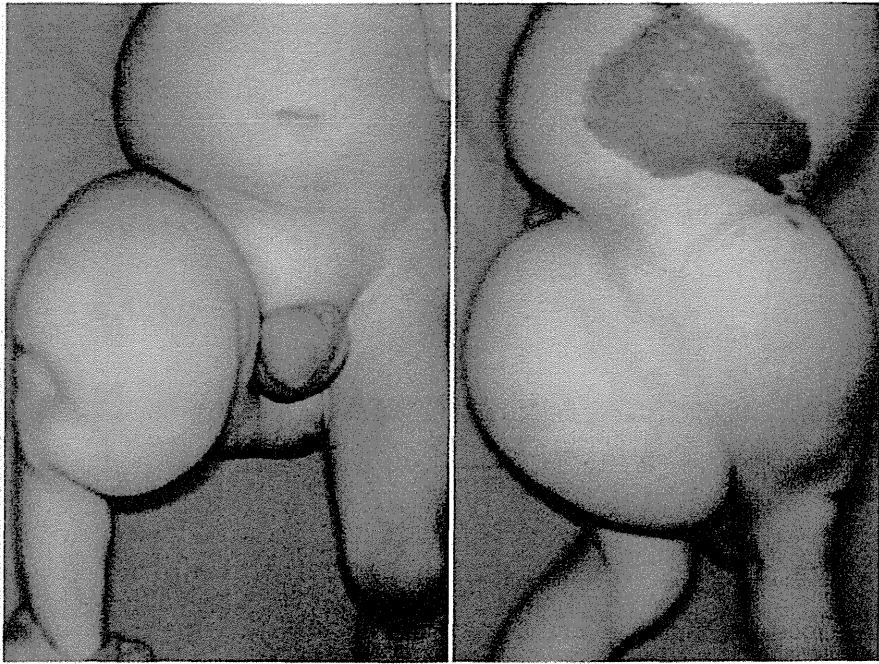


図3 ベースにある脈管奇形が CLVM の KTS

a: 上肢, b: 下肢, c, d: b の MRI 所見; lymphatic malformation のコンポーネント・筋層内の拡がりがよく描出された (c: T2WI, d: STIR).



a	b
c	

図4 “Proteus phenotype” を呈した CLVM を基盤に置く KTS  
 深部にまで及ぶ LM のコンポーネント，ならびに fibroadipose tissue の hyperplasia/overgrowth が顕著である。

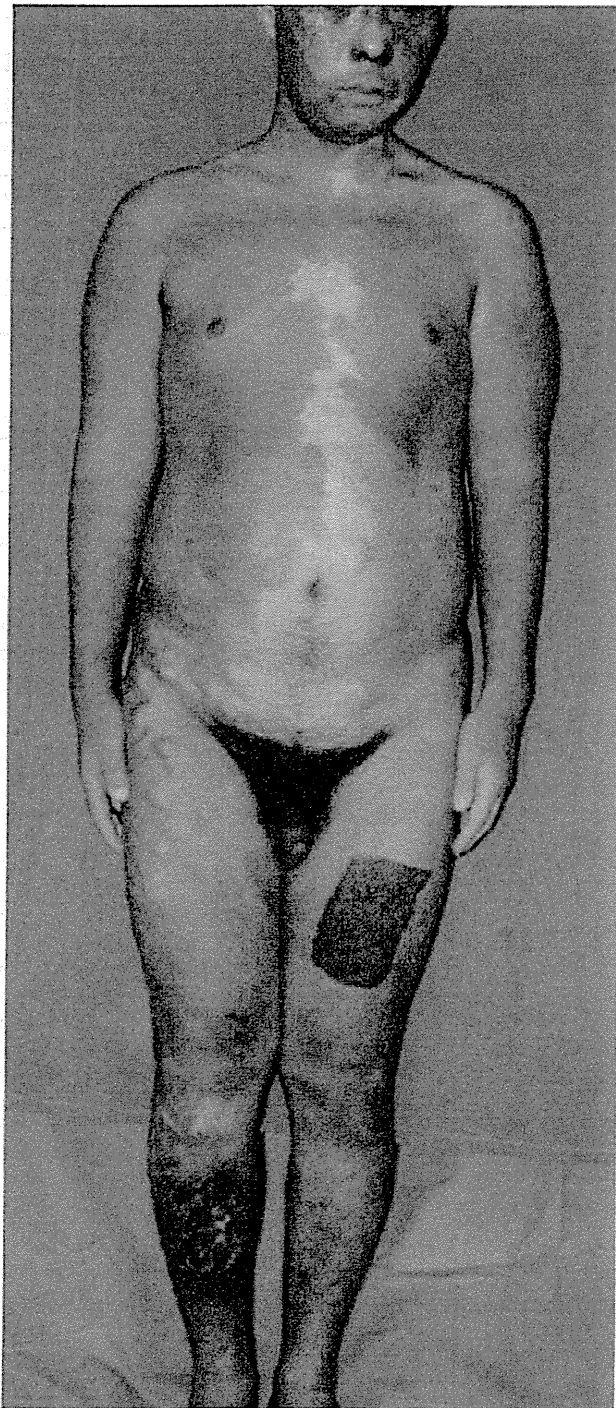


図5 KTS（ベースの脈管奇形はCVM）とSturge-Weber症候群，さらに色素血管母斑症（Ⅱb型・phakomatosis cesioflammea）の合併例（いわゆるSturge-Weber-Klippel-Trenaunay症候群）である。  
てんかん・緑内障（右：失明）・太田母斑を含む広範なdermal melanocytosis・大静脈還流異常をきたした。

## 皮膚科医の心得

- われわれがみているものは、在る疾患の“phenotype”であることに、いつも留意しておく必要がある。
- Klippel-Trenaunay 症候群 (KTS) の臨床像の heterogeneity、そして説明さるべき genotype-phenotype correlation に関しては、未知のことばかりであるが、少なくとも一部の KTS に属する症例は、*PIK3CA* の somatic activating mutation が要因であること、また、一部のいわゆる KTS は *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS) に属する疾患である可能性があることは、知っておく必要がある。

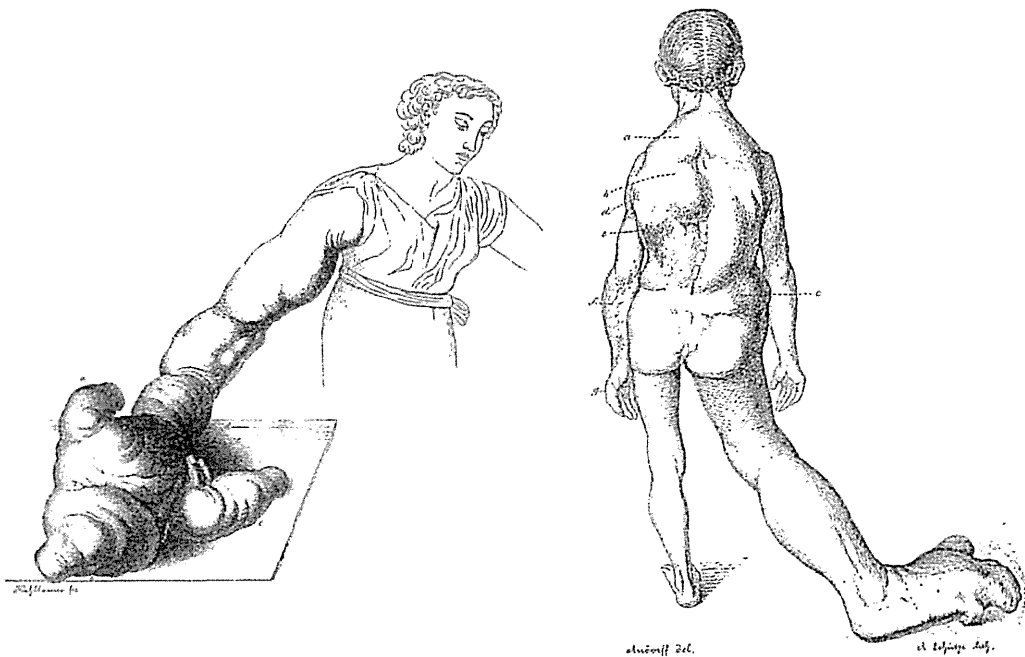


図1 KTSの臨床像を写した1867年のスケッチ(文献3)より引用)

### 疾患概念

Klippel-Trenaunay 症候群 (Klippel-Trenaunay syndrome, 以下 KTS) は新 ISSVA 分類では、capillary malformation (CM)+venous malformation (VM)±lymphatic malformation (LM)+limb overgrowth と定義され、CM

のみならず、VM, LM のような低流速型脈管形成異常が種々に組み合わせさり、さらに四肢(患肢)の過成長を併せ持った症候群型脈管奇形として理解される<sup>1)</sup>。KTSにおいて基礎にある脈管奇形は、たとえば CLVM (capillary lymphatic venous malformation: これらはいずれも低流速型脈管奇形の複合で

ある)などと記載されるが、ベースの血管奇形が CM+arteriovenous fistula (AVF) で、ここに limb overgrowth が加わった Parkes Weber 症候群\*や、limb VM に bone undergrowth が加わった Savelle-Martorell 症候群とは、厳格に区別されている。

\*本症候群の原因は *RASA1* の

germ-line mutation, 一部は somatic mutation であることが判明しており, また *RASA1* の germ-line mutation は KTS や, limb overgrowth をきたす CM では認められないことが判明している<sup>2)</sup>.

## 臨床

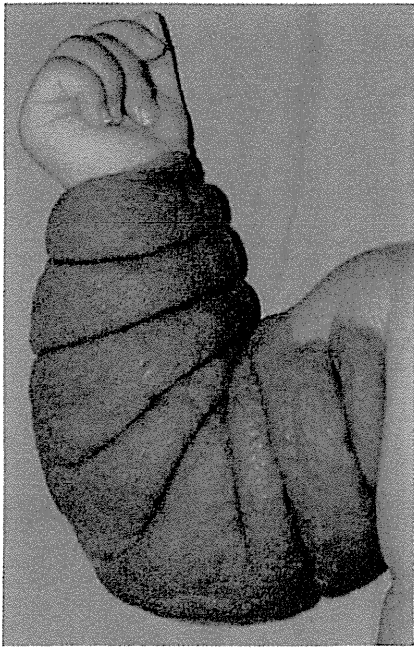
KTS の臨床像は, まず 1867 年に描かれたヴィヴィッドなスケッチから学ぶことができる (図 1)<sup>3)</sup>. 上述した定義に合わせ, ベースにある脈管奇形の種類の別で KTS をみると, その臨床像の多彩さ, 本症が heterogeneous な疾患であることがよくわかる. ベースにある脈管奇形の種類が同等でも, 感じの異なる variation が通常にみられる. CVM (capillary venous malformation: 図 2-a~c), hyperkeratotic capillary venous malformation (hyperkeratotic CVM) (図 2-d), CLVM (capillary lymphatic venous malformation) (図 3-a~d, 図 4-a~c) が基礎にある KTS の種々 phenotype を図に示す. また KTS に Sturge-Weber 症候群を (また色素血管母斑症をも) 合併した, いわゆる Sturge-Weber-Klippel-Trenaunay 症候群も示す (図 5). さらに KTS では種々の脈管

形成異常, 消化管・泌尿生殖器の脈管奇形のほか, 大頭症, 多指 (趾) 症や, 上皮系母斑, 神経冠起源細胞系母斑を合併することがよく知られている. 基礎にある脈管奇形の深部病変の描出には MRI がもっとも優れ, 骨の肥大・延長には骨 X 線を, また必要に応じ消化管・泌尿生殖器における脈管奇形の評価のための画像診断を行う. 深部静脈血栓・肺梗塞や, 肺高血圧症をとくにきたす. chronic coagulopathy (D-ダイマー高値・フィブリノゲン低値) がときに認められる. 治療としては, 基礎にある脈管形成異常に対する対応として, 毛細血管奇形に対する色素レーザー療法, 静脈・リンパ管形成異常に対する持続圧迫療法や硬化療法が, 症例に応じ, 行われる. 鎮痛薬や抗菌薬は適宜使用される. 欧米では rapamycin 投与が鎮痛・出血対策のため用いられている. 足底板による対応が無効の, 高度の脚長差をきたす (特に compensatory scoliosis・hip dislocation をきたすような) 症例では, 整形外科的対応がなされる. 肺梗塞合併の際は緊急の対応が要求される.

## 病因

KTS の原因は明らかでない.

本症が非遺伝性で孤発性の発症であることから, 先に示した臨床像の heterogeneity が示唆するように, 以前から KTS (の CLVM) は, (いくつかある) 候補遺伝子が, embryonic vasculogenesis/angiogenesis にかかわる critical period に, somatic mutation がモザイクで起きたため生じた “phenotype” をみている, と推測されてきた. まず KTS との臨床の相似から検討されたのは, 過成長症候群の CLOVES syndrome (congenital lipomatous overgrowth・vascular malformations・epidermal naevi・scoliosis) であり, Kreck らは CLOVES 症候群が, *PIK3CA* の somatic missense activating mutation によることを明らかにした<sup>4)</sup>. *PIK3CA* は *AKT1* signaling pathway における master-activator であるが, VEGF-・FGF-・insulin-like growth factor pathway における多彩な機能がまた知られている<sup>5)</sup>. Luks らは, limb overgrowth をきたす isolated LM, および LM をコンポーネントとして有する KTS において, *PIK3CA* の somatic activating mutation がみられることを示した<sup>6)</sup>. これらがわれわれの知る KTS のすべての phenotype を説明し, genotype-



付図 乳児血管腫(莓状血管腫)

患肢の肥大がみられても、もちろん KTS ではない(!)。比較のみられるタイプの、アコーディオン状の拡がりを示す、広範な infantile hemangioma である。

phenotype correlation を明確にするとはまだ言い難い。ただ、現在 segmental overgrowth phenotype を呈し、somatic activating *PIK3CA* mutation が原因である疾患群が、*PIK3CA*-related overgrowth spectrum (PROS) という概念に包括されつつあり<sup>7)</sup>、KTS と類似した症候を有する CLOVES 症候群や fibroadipose hyperplasia or overgrowth (FAO) も包含されることから、heterogeneous な疾患とやはり考えられる KTS も、幾割かは、PROS に属する可能性がある、考えられる。

#### 文献

- 1) 倉持 朗：日皮会誌, 121 : 2768-2804, 2011

- 2) Revencu N et al : Mol Syndromol, 4 : 173-178, 2013
- 3) Friedberg H : Archiv f Pathol Anat, 40 : 353-379, 1867
- 4) Kurek KC et al : Am J Hum Genet, 90 : 1108-1115, 2012
- 5) Vanhaesebroeck B et al : Nat Rev Mol Cell Biol, 13 : 195-203, 2012
- 6) Luks VL et al : J Pediatr, 166 : 1048-1054, 2015
- 7) Keppeler-Noreuil KM et al : Am J Med Genet A, 167 A : 287-295, 2015

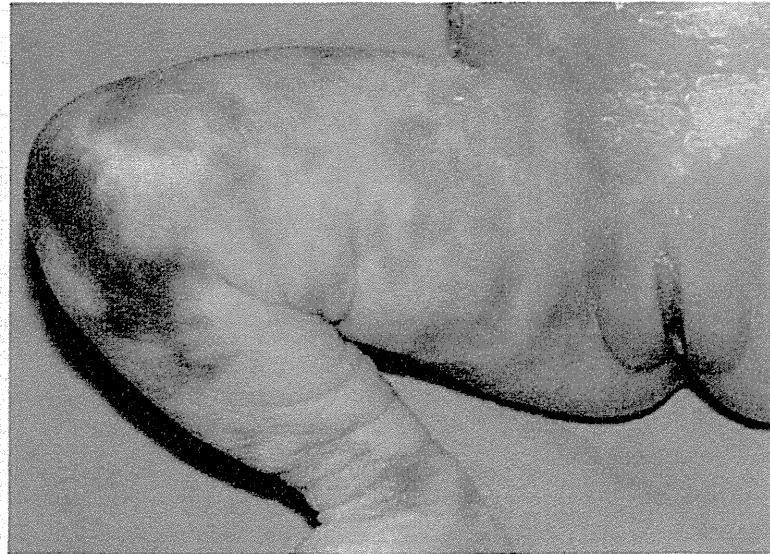
\* Akira KURAMOCHI. 埼玉医科大学 皮膚科  
別刷請求先 倉持 朗：埼玉医科大学皮膚科 〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷 38

**Key words** : Klippel-Trenaunay syndrome, CLVM with limb overgrowth, heterogeneity, somatic mosaicism, somatic activating mutation in *PIK3CA*, PROS

39

# Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita (CMTC) と Macrocephaly/Megalencephaly-Capillary Malformation (M-CM/MCAP)

埼玉医科大学皮膚科 倉持 朗\*



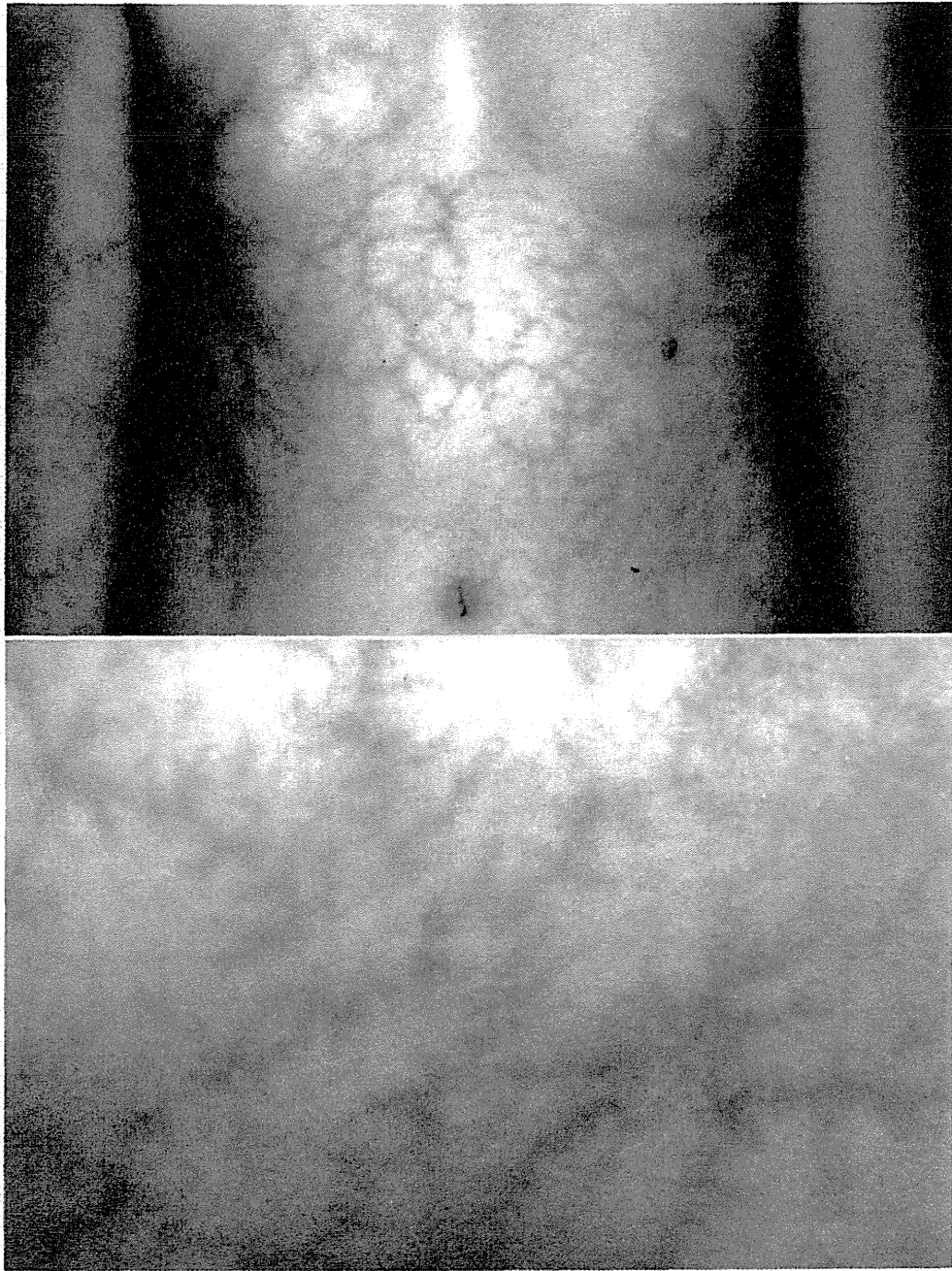
a  
b

(図1は本文参照)

## 図2 CMTCの臨床像

a, b: 暗赤色のCMTC. 軽度の鱗屑を付着し, またこの時点で部分的に linear および patchy な陥凹がみられた.  
(Unna 母斑を合併.)





a  
b

図3 CMTCの皮疹の特徴

a, b: 非対称性に広範な網目状皮疹をみる. 部分的に樹枝状, 線状の陥凹が認められる.

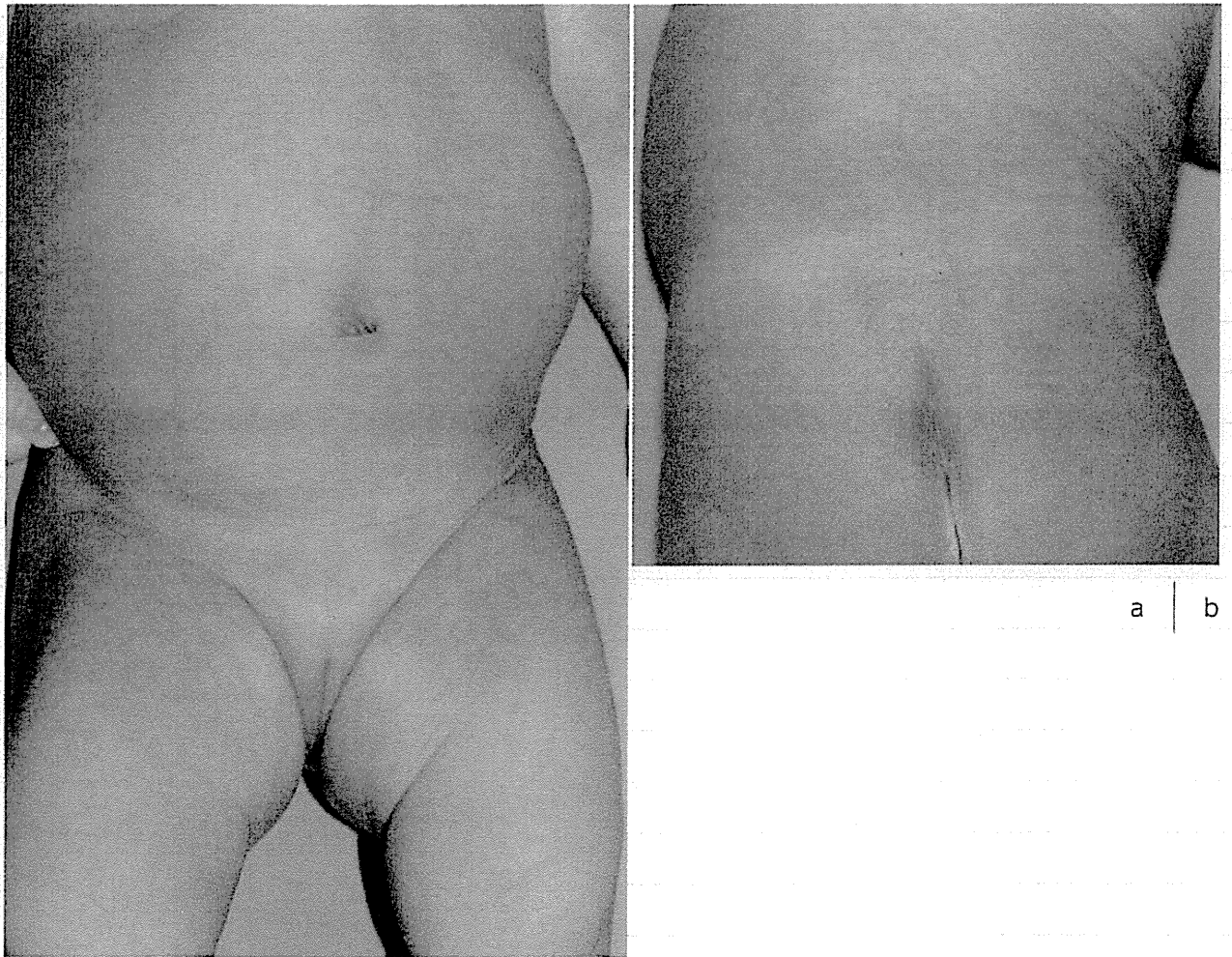


図4 生後1カ月、女児

a, b: この症例では patchy な port-wine stain を思わせる部分と, generalized reticulated capillary malformation を思わせる部分の2種類のCMがみられる。  
これらの皮疹は29年経過した現在でも, 軽度の atrophy, phlebectasia を伴いながら残存している。

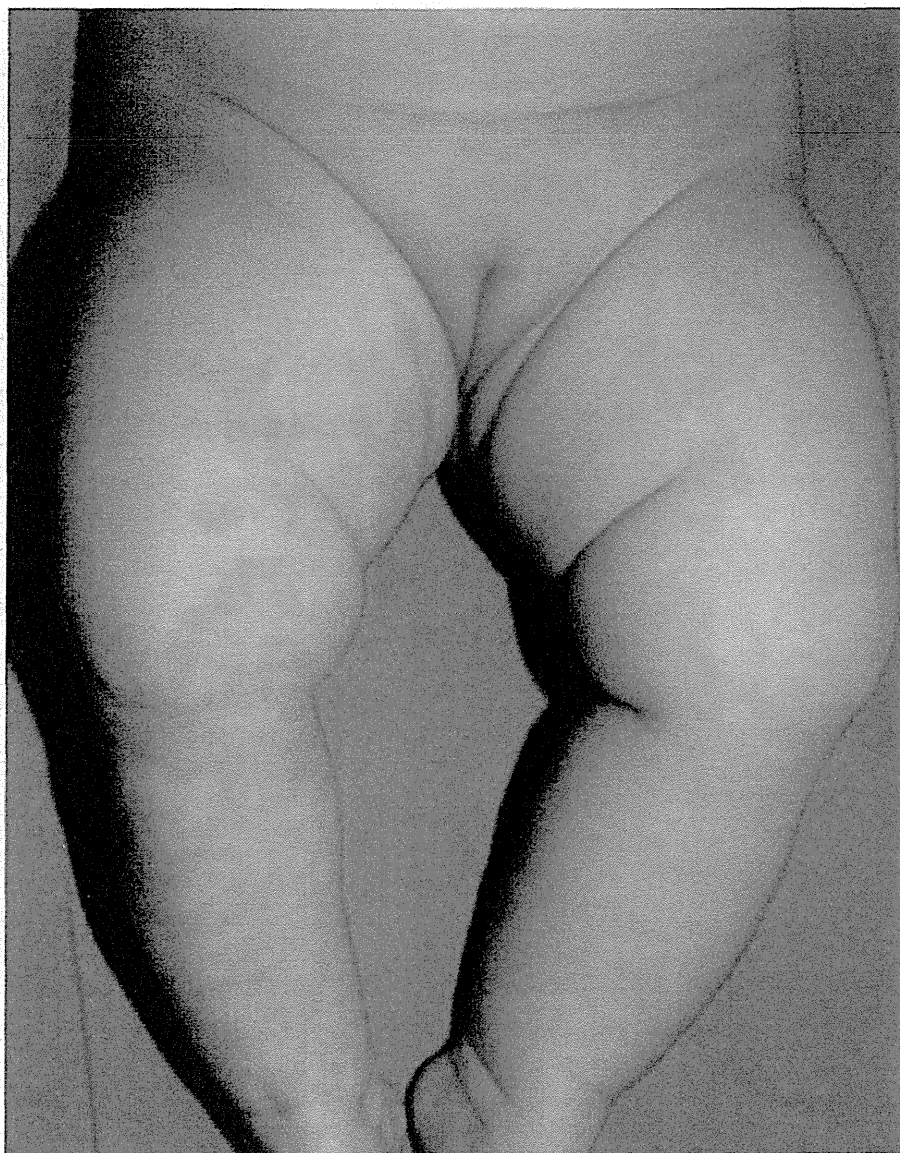
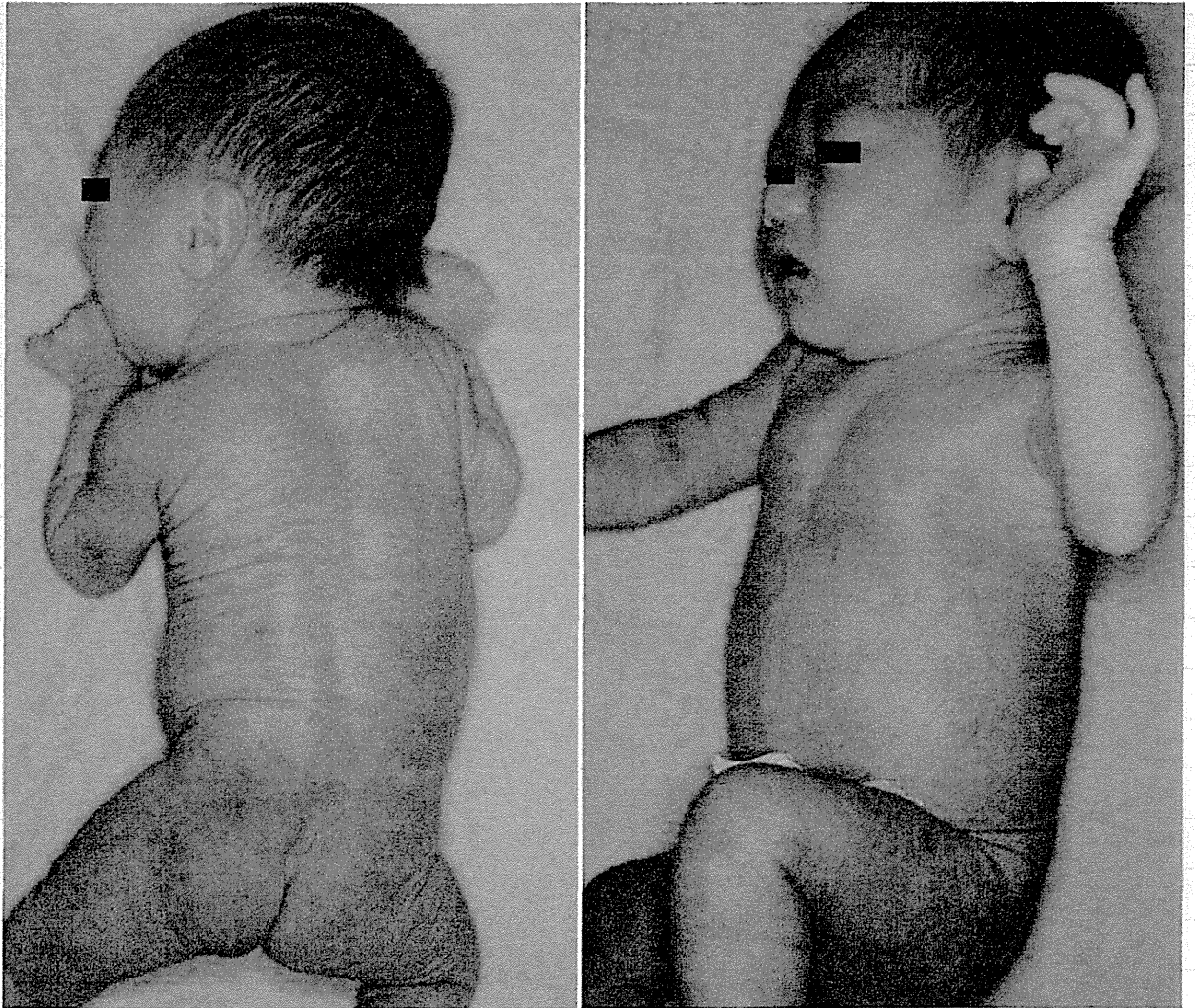


図5 3カ月，女児の右患肢にみられた pseudo-“athletic” appearance  
患側が細くなっているのに家族に気付かれたのは生後1カ月の時点であった。



a | b

図6 phakomatosis cesiomarmorata

a, b: 広範な dermal melanocytosis に CMTC を合併した phakomatosis cesiomarmorata. 静脈拡張も目立つ。