論文種別：症例報告

論文タイトル：Klippel-Trenaunay syndrome に合併した海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻の 1 例

著者名：大鷲悦子[1)]、加藤貴之[1)]、石澤錠二[2)]、松原博文[1)]、秋達樹[1)]、白紙伸一[1)]、今井秀[1)]

所属施設：1）総合大雄会病院　脳神経外科、　2）朝日大学病院　脳神経外科

連絡先：大鷲悦子
総合大雄会病院　脳神経外科
愛知県一宮市桜 1-9-9
0586-72-1211
neuro.daiyukai+O.E@gmail.com

キーワード：Klippel-Trenaunay syndrome, dural arteriovenous fistula, transvenous embolization, venous malformation, coagulopathy

本論文を、日本脳神経血管内治療学会機関誌 JNET Journal of Neuroendovascular Therapy に投稿するにあたり、筆頭著者、共著者によって、国内外の他雑誌に掲載ないし投稿されていないことを誓約致します。

タイトル

Klippel-Trenaunay syndromeに合併した海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻の１例

要旨

目的：Klippel-Trenaunay syndrome（KTS）に合併した海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻（CSdAVF）を経験したので報告する

症例：58歳女性、左上肢に母斑、静脈瘤、軟部組織肥大があり若年時にKTSと診断され通院していた。左眼瞼下垂と複視で発症し、精査にて皮質逆流を伴うBorden type IIのCSdAVFと診断した。左上肢には巨大静脈奇形と左鎖骨下静脈拡張があり、localized intravascular coagulationによる凝固線溶系の異常を認めた。治療は経静脈的塞栓術を行い、流出路とシャントのあったCSのposteromedial compartmentを塞栓し症状は消失したが、術後も凝固線溶系の活性化は継続している。

結論：本症例のdAVFの成因は明らかでないが、KTSに血管新生因子が関与しているとすると今後も経過観察が重要である。

緒言

硬膜動静脈瘻（dural arteriovenous fistula: dAVF）は後天的に硬膜内にシャントができる疾患で、その発生頻度は海外の報告では年間0.16人/10万人[1)]、本邦では年間0.29人/10万人[2)]とされる。dAVF発症の誘因としては、頭部外傷や感染症、開頭術の既往、凝固異常による静脈血栓、静脈性高血圧などとされるが原因不明であることも多い。脳神経外科領域において、体表や軟部の血管腫、脈管奇形に遭遇することは稀であり、脈管奇形は多発性あるいは巨大となると様々な治療に抵抗し、疼痛や潰瘍形成、患肢の成長異常、外観上の問題などにより生涯にわたっての加療が必要となる。今回、我々は脈管奇形の関連症候群に分類されるKlippel-Trenaunay syndrome（KTS）に合併したdAVFを経験したので報告する。

症例提示

症例：58 歳女性

主訴：左眼瞼下垂と複視

既往歴：生下時から左上肢と左前胸部の母斑を指摘され、若年期には左上肢に静脈瘤を認め、KTS と診断された。また、詳細不明だが持続性出血のため左示指の切断手術を受けている。左上肢末梢の潰瘍から静脈性出血があり定期的に通院処置しており、1 年前から硬化療法を受けていたが､頭部外傷や悪性疾患などの既往はなかった。また、抗血小板薬や抗凝固薬の内服もなかった。

現病歴：突然の左眼瞼下垂と複視で発症し近医を受診、頭蓋内病変を疑われ紹介受診となった。初診時は意識清明で左結膜充血、不全左動眼神経麻痺と左拍動性耳鳴を認め、患肢である左上肢は全体的に腫脹肥大しており拡張した静脈瘤を認めた（Fig 1)。精査にて左側の middle meningeal artery、accessory meningeal artery、artery of foramen rotundum、ascending pharyngeal artery より左海綿静脈洞（cavernous sinus: CS）後方内側に流入して左側の superior ophthalmic vein（SOV)、superficial middle cerebral vein（SMCV)、inferior petrosal sinus（IPS)、pterygoid plexus に流出し皮質静脈逆流を伴う Borden type II の CSdAVF を認めた。また、lateral cavernous sinus にもシャントは流入していた。体幹部造影 CT の遅

延相では左上肢に巨大な静脈瘤があり、左鎖骨下静脈まで血管拡張は及んでいたが左内頚静脈の拡張は認めなかった（Fig 2)。左上肢には多数の静脈石を認めたが、静脈瘤内には血栓を疑うような造影欠損像は認めなかった（Fig 3)。血液検査では血小板 10.6 万/μl、Fibrinogen 104.6mg/dl、FDP 39.1ug/ml、D-dimer 20.5ug/ml と凝固線溶系の異常を認めた（Table 1)。治療は経静脈的塞栓術（transvenous coil embolization: TVE）を予定とし、術中のみヘパリン化を行い、術前術後の抗血栓療法は行わないこととした。

治療経過：右大腿動脈穿刺で診断用のカテーテルを左外頚動脈に留置した。右大腿静脈穿刺で左内頚静脈に 6Fr Launcher (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)を留置し、4Fr BHW (Catex, Osaka, Japan) から Radifocus Guidewire 0.035 (Terumo, Tokyo, Japan)で IPS を経由して CS まで到達したため、これを指標にして SL-10 (Stryker, Kalamazoo, MI, USA)を GT wire 0.012 angle (Terumo, Tokyo, Japan)で CS まで誘導した。CS 内で SL-10 を前方の compartment にすすめて、まずは SMCV を Target 360 (Stryker, Kalamazoo, MI, USA)と Axium helix (Medtronic, Minneapolis, MN, USA)で塞栓した。次いで、SOV を Deltamaxx (Codman Neuro, Raynham, MA, USA) と Target 360 で塞栓し、shunt point のある CS の posteromedial compartment を Axium 3D、Target 360、Galaxy complex (Codman Neuro, Raynham, MA, USA)で塞栓した。ここで撮影すると SOV と皮質逆流は消失し、CS へのシャントも消失しており手技を終えることとした（Fig 4)。術直後から拍動性耳鳴は消失し眼瞼下垂も改善

傾向であったが、術後 10 日目に拍動性耳鳴が出現しカテーテル検査を行うと SOV と SMCV へ前者優位の逆流所見を認めたため追加治療を予定とした。

初回治療から 2 週間後に前回同様に右大腿静脈穿刺、IPS 経由で SL-10 を CS に誘導した。SOV への逆流は消失していたが初回塞栓部の再開通により SMCV への逆流が増悪していたため、SMCV の前回塞栓部から近位にかけて塞栓した。次いで、CS の posteromedial compartment を追加塞栓するとシャントは消失した（Fig 5)。術直後から拍動性耳鳴は消失し、2 回目の治療から 3 週間で動眼神経麻痺は完全に回復した。以後 3 年間は再発所見なく経過している。

考察

KTSは四肢の母斑、静脈瘤、骨軟部組織肥大を3主徴とする先天性の脈管形成異常を示す症候群で75%は片側下肢に生じるとされる。血管腫、脈管奇形の国際学会が定めたISSVA（International Society for the Study of Vascular Anomalies）分類[3)]では、脈管奇形の単純型は毛細血管奇形、リンパ管奇形、静脈奇形、動静脈奇形、動静脈瘻に分類され、混合型は複数の脈管奇形が存在するものである。KTSは毛細血管奇形、リンパ管奇形、静脈奇形を合併することが多いとされ、随伴症状として骨軟部組織の腫大を伴うためISSVA分類では関連症候群として分類されている。KTSの脈管奇形は低流速であり、患肢の過形成に高流速の動静脈瘻を合併し重症例では心不全をきたすParkes Weber syndrome（PWS）とは区別すべきとされているが、過去の報告では両症候群をまとめてKlippel Trenaunay Weber Syndrome（KTWS）として報告されることも多い。

KTSに関連して中枢神経系の血管病変の合併が報告されている。KTSあるいはKTWSと脳動脈瘤の合併は12例あり、そのうち巨大脳動脈瘤が1個ないし複数存在するものが3例報告[4-6)]されている。KTSあるいはKTWSと脊髄動静脈奇形ないし脊髄動静脈瘻との合併は33例[7-11)]あり、下位胸髄から腰髄にかけて多い傾向がある。また、KTSにはAGGF1やPIK3CA遺伝子が関与しているとする報告[12,13)]がある。AGGF1遺伝子は、その過剰発現が静脈系マーカーであるflt4やdab2、EPHB4の発現を促し、細胞増殖や細胞の生存および代謝に重要な役割を持っているAKTを活性化することで、静脈

の血管新生が起こり脈管奇形の発生に繋がる。PIK3CA 遺伝子は、発生途上で活性化型突然変異が起きると、血管の成長や増殖に影響する mammalian target of rapamycin が過剰に活性化され、血管新生や組織の肥大を引き起こす。この PIK3CA 遺伝子を阻害する分子標的薬を投与することで PIK3CA 関連過成長症候群の血管病変や組織肥大が縮小したと報告[14]されている。Sgubin ら[9]は血管新生因子の影響で KTS に脊髄動静脈奇形を合併することがあると報告しているが、こうした遺伝子異常による血管新生が、本症例の CSdAVF の発生に寄与した可能性はあると推察する。一方で Alomari ら[15]は、KTS と脊髄動静脈奇形の関連を否定しており、脊髄動静脈奇形との関連を報告した過去の文献で KTS と診断されたものを振り返ると、実は CLOVES 症候群や capillary malformation-arteriovenous malformation（CM-AVM）などの類似する他の疾患であったとして KTS 確定診断の難しさを示唆している。他に、脈管奇形の原因となる遺伝子異常についてはいくつかの疾患で確認されており、KTS の類縁疾患である PWS は RASA1 遺伝子異常との関連が報告[16]されている。また、CM-AVM も RASA1 や EPHB4 の変異が関与していると報告[17]されている。CM-AVM は 30%に脳や顔面、四肢などの動静脈奇形・動静脈瘻を合併し、脊髄の動静脈奇形・動静脈瘻を合併していた CM-AVM の 5 例で遺伝子検査をしたところ全例で RASA1 遺伝子異常を認めている[18]。

我々が渉猟した限りでは、頭蓋内の dAVF を有する KTS の報告は本症例が初めてである。本症例では、左上肢巨大静脈奇形に伴って左鎖骨下静脈は健側比の 3 倍に拡張し静脈石も認めた。静脈石は流

速の遅い血管腔内に形成される血栓が石灰化したもので、静脈奇形に特徴的所見とされ、特に病変部体積の大きいものや複数の静脈石を有すると凝固異常を伴いやすいとされる。まず、左鎖骨下静脈の拡張とCSdAVF発生との関係について考察してみる。静脈洞閉塞が先行して診断された後にdAVFが発生した例も報告されるが、本症例では診断時に左IPSの狭窄を認めたものの、dAVF発症の誘因となるような静脈洞閉塞やその存在を疑わせるような先行する症状も認めなかった。CSdAVFではシャント血流により徐々に静脈洞の血栓化が生じ、病期が進行するにつれてまず後方流出路、次いで前方流出路が閉塞する傾向があると報告[19)]されている。我々の症例に当てはめると、病期はまだ初期であり、後方流出路が閉塞に向かう過程なのかもしれない。血管撮影の所見からも左内頚静脈にはうっ滞はなく、血栓化を示唆する静脈石も認めなかった。以上より、左鎖骨下静脈の拡張による灌流障害からdAVFが発生した可能性は低いと考える。次に、本症例の凝固異常とCSdAVF発生との関係について考察してみる。治療前後の血液検査の推移はTable 1に示すように、CSdAVF発症1年前の時点で血小板の軽度低下とFDP、D-dimerの上昇を認めた。初回TVE直後はFDP、D-dimerの著明な上昇とFibrinogenの低下を認めたが、おそらくコイルによる血栓化を反映しているのであろう。治療後3年までの経過でも凝固線溶系はTAT、PICを含めて依然として異常値を示している。こうした本症例の凝固異常は、患肢静脈瘤の慢性的な血液貯留による病変内での凝固因子大量消費によって起こるlocalized intravascular coagulation (LIC)であり、乳幼児ないし小児のカポジ型血管内皮腫、房状血管

腫に合併して起こる Kasabach-Merritt 症候群とは区別する必要がある。また、硬化療法や外科治療、骨折、月経などが契機となり、局所の凝固異常が他部位に波及し LIC から disseminated intravascular coagulation（DIC）に進展することがあるとされている。本症例の CSdAVF は血栓化が進行しておらず、DIC の所見も認めなかった。以上のことから、以前から存在する LIC による凝固異常が CSdAVF の誘因となった可能性は低いと考える。LIC を合併する静脈性奇形に対する手術や硬化療法の際に、LIC による局所の疼痛緩和と DIC への悪化を予防するために周術期に低分子ヘパリン投与することの有効性が報告[20)]されている。カテーテル治療により LIC から DIC に進展した報告はないが、CSdAVF に対する TVE の際に保険適応の問題はあるものの術前後の低分子ヘパリン投与を考慮してもよかったと考えている。

本症例では遺伝子検索はできておらず CSdAVF 発生の要因も不明である。しかしながら、KTS には血管新生を惹起する遺伝子異常の関与が報告されており、dAVF 発生に影響した可能性も否定できない。治療後再発なく 3 年が経過したが、今後も注意が必要である。

結語

稀なKTSに合併するCSdAVFに対して血管内治療を行い良好な結果を得た1例を報告した。dAVFの成因は不明な点が多く、さらなる病態解明が期待される。

利益相反の開示

筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

1) Al-Shahi R, Bhattacharya JJ, Currie DG, et al. Prospective, population-based detection of intracranial vascular malformations in adults : the Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). Stroke 2003; 34: 1163-1169

2) 桑山直也，久保道也，堀恵美子，他．わが国における頭蓋内および脊髄硬膜動静脈瘻の疫学的調査．In：平成 15 年度－平成 16 年度科学研究費補助金（基盤研究（C）（2）） 研究成果報告，2005

3) Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. Pediatrics 2015; 136: 203-214

4) Star A, Fuller CE, Landas SK. Intracranial aneurysms in klippel-trenaunay/weber syndromes: case report. Neurosurgery 2010; 66: 1027-1028

5) Kim YW, Kim N, Hwang JM, et al. Teaching NeuroImages: Multiple giant intracranial aneurysms in Klippel-Trenaunay syndrome. Neurology 2013; 81: 17-18

6) Fukaya R, Yanagisawa K, Fukuchi M, et al. Posterior cerebral artery giant aneurysm associated with bilateral internal carotid

artery occlusion in a Klippel-Trenaunay syndrome patient: a case report. Br J Neurosurg. 2017; 26: 1-3

7) Rohany M, Shaibani A, Arafat O, et al. Spinal arteriovenous malformations associated with Klippel-Trenaunay-Weber syndrome: a literature search and report of two cases. AJNR 2007; 28: 584-589

8) Demir CF, Yildiz M, Özdemir H, et al. Paraplegia in pregnancy: a case of spinal vascular malformation with Klippel-Trenaunay syndrome. Spine 2012; 37: 1218-1220

9) Sgubin D, Kanai R, Di Paola, et al. Conus medullaris-cauda arteriovenous malformation and Klippel-Trenaunay syndrome: what is the treatment goal? Neurol Med Chir (Tokyo) 2013; 53: 110-114

10) Sharma S. Multifocal intradural spinal AVF and renal artery aneurysms in a case of Klippel Trenaunay Syndrome. J Neuroimaging 2010; 20: 386-389

11) Tokunaga K, Hishikawa T, Sugiu K, et al. Combined Transarterial and Transvenous Approach for Curative Obliteration of Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome-Associated

Spinal Perimedullary Arteriovenous Fistulas. Clin Neuroradiol. 2015; 25: 291-294

12) Tian XL, Kadaba R, You SA, et al. Identification of an angiogenic factor that when mutated causes susceptibility to Klippel-Trenaunay syndrome. Nature 2004; 427: 640-645

13) Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. J Pediatr. 2015; 166: 1048-1054

14) Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. Nature 2018; 558: 540-546

15) Alomari AI, Orbach DB, Mulliken JB, et al. Klippel-Trenaunay syndrome and spinal arteriovenous malformations: an erroneous association. AJNR 2010; 31: 1606-1612

16) Revencu N, Boon LM, Mulliken JB, et al. Parkes Weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations. Hum Mutat. 2008; 29: 959-965

17) Amyere M, Revencu N, Helaers R, et al. Germline Loss-of-Function Mutations in EPHB4 Cause a Second Form of Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation (CM-AVM2) Deregulating RAS-MAPK Signaling. Circulation 2017;136: 1037-1048

18) Thiex R, Mulliken J, Revencu N, et al. A novel association between RASA1 mutations and spinal arteriovenous anomalies. AJNR 2010; 31: 775-779

19) Satomi J, Satoh K, Matsubara S, et al. Angiographic changes in venous drainage of cavernous sinus dural arteriovenous fistulae after palliative transarterial embolization or observational management: a proposed stage classification. Neurosurgery 2005; 56: 494-502

20) Dompmartin A, Acher A, Thibon P, et al. Association of localized intravascular coagulopathy with venous malformations. Arch Dermatol. 2008; 144: 873-877

21)

Figure 1

左上肢から左前胸部に色素性母斑と静脈瘤を認める。上肢は手指を含めて肥大している

Figure 2

造影 CT の遅延相

A: 冠状断　鎖骨下静脈は著名に拡張しているが､左内頚静脈の拡張は認めない。鎖骨下静脈に静脈石を認める。

矢印：鎖骨下静脈　矢頭：内頚静脈　二重矢印：静脈石

B: 軸位断　上腕内側に megavein を認める

Figure 3

造影 CT MIP 画像

上腕から前腕にかけて静脈瘤と多数の静脈石を認める

Figure 4

初回治療時の血管撮影

A: 術前の左総頚動脈撮影　Borden type II の CSdAVF を認める。

B,C: 術前の左外頚動脈撮影、3D 回転撮影　middle meningeal artery、accessory meningeal artery、artery of foramen rotundum、ascending pharyngeal artery からのシャントを認める。左側の superior ophthalmic vein、superficial middle cerebral vein、inferior petrosal sinus、pterygoid plexus に流出し皮質静脈逆流を伴ってい

る。

D: 術後の左総頚動脈撮影　シャントは消失している。

CSdAVF: cavernous sinus dural arteriovenous fistula

Figure 5

2回目治療時の血管撮影

A: 術前の左外頚動脈撮影　SMCV への皮質逆流を認める。

B: 術後の左外頚動脈撮影

C: 術後の透視画像

D: 術後の左総頚動脈撮影　シャントは消失している

SMCV: superficial middle cerebral vein

Table 1

治療経過中の血小板、凝固線溶系の値の経時的変化

治療前後の経過は初回治療からの日数を示している。

経過中、一貫して血小板は低値で FDP と D-dimer は高値を示している。

D: date、M:month

Table1

	pre 12M	pre 7D	1D	3D	7D	13D	6M	12M	24M	36M
血小板 (14-38 *10^4/μl)	12.9	10.6	11.1	10.1	12.7	11.5	10.8	11.0	11.4	10.2
Fibrinogen (150-400mg/dl)		104.6	108.8	56.1	73.5	169.0	165.4	178.0	149.1	167.4
FDP (<10μg/ml)	38.4	39.1	230.0	97.2	91.9	81.0	55.0	37.4	80.6	72.8
D-dimer (<5ng/ml)	23.6	20.5	91.8	45.2	40.3	37.0	29.1	20.4	33.5	37.7
TAT (<3ng/ml)					70.8					273
PIC (<0.8μg/ml)					9.0					4.6

Fig 1

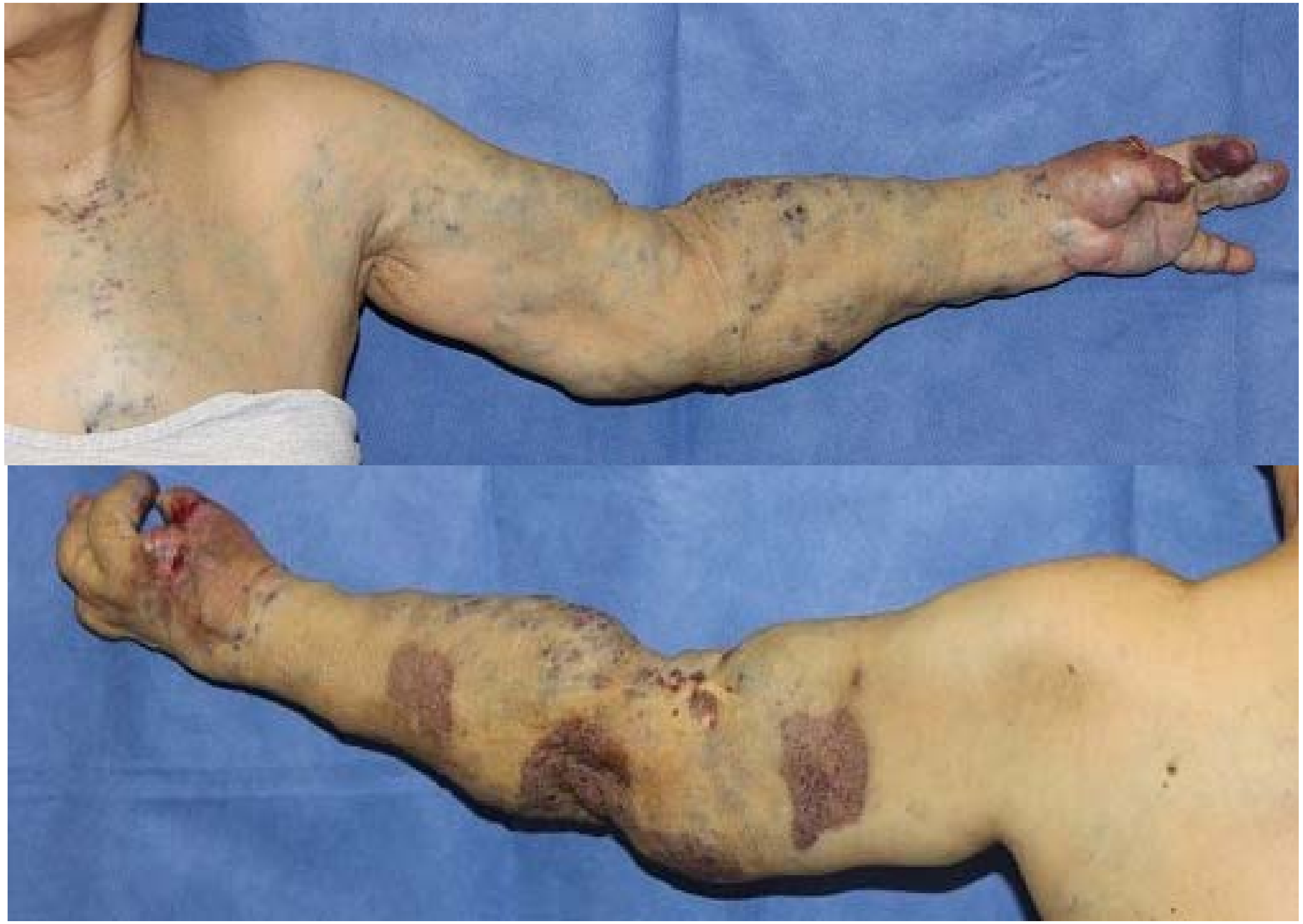

Fig 2

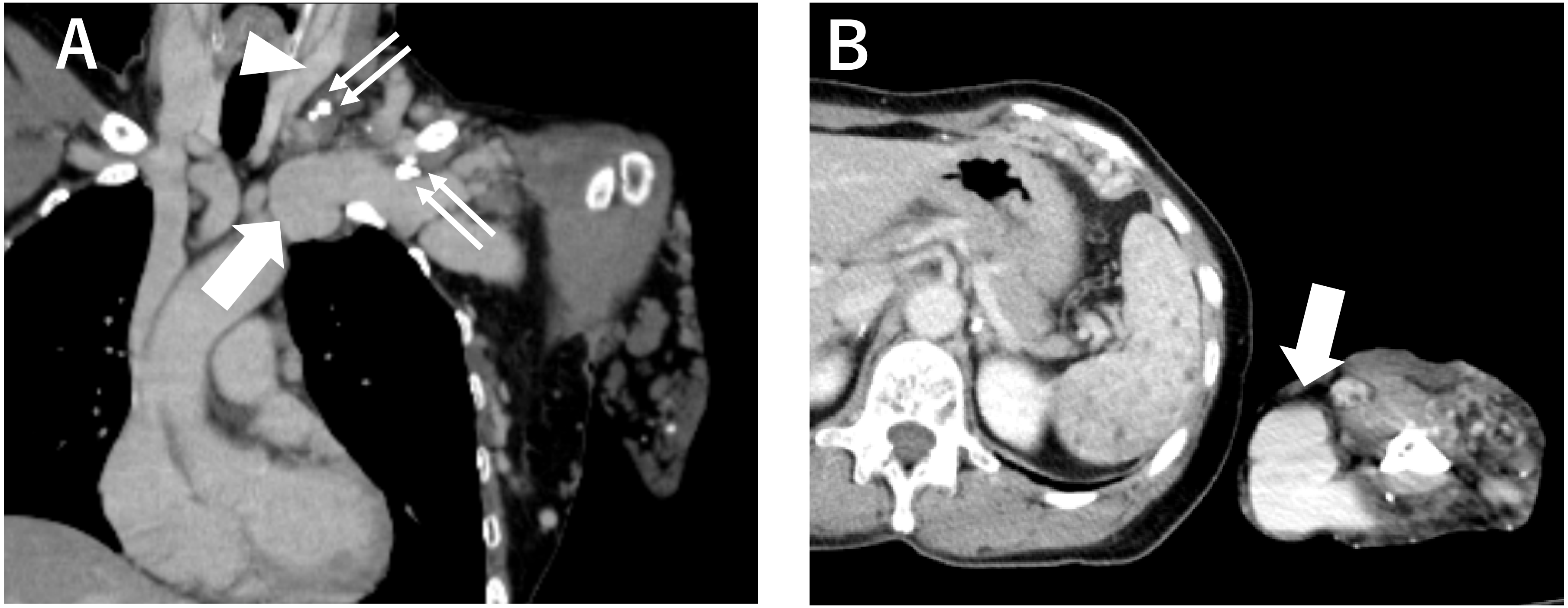

Fig 3

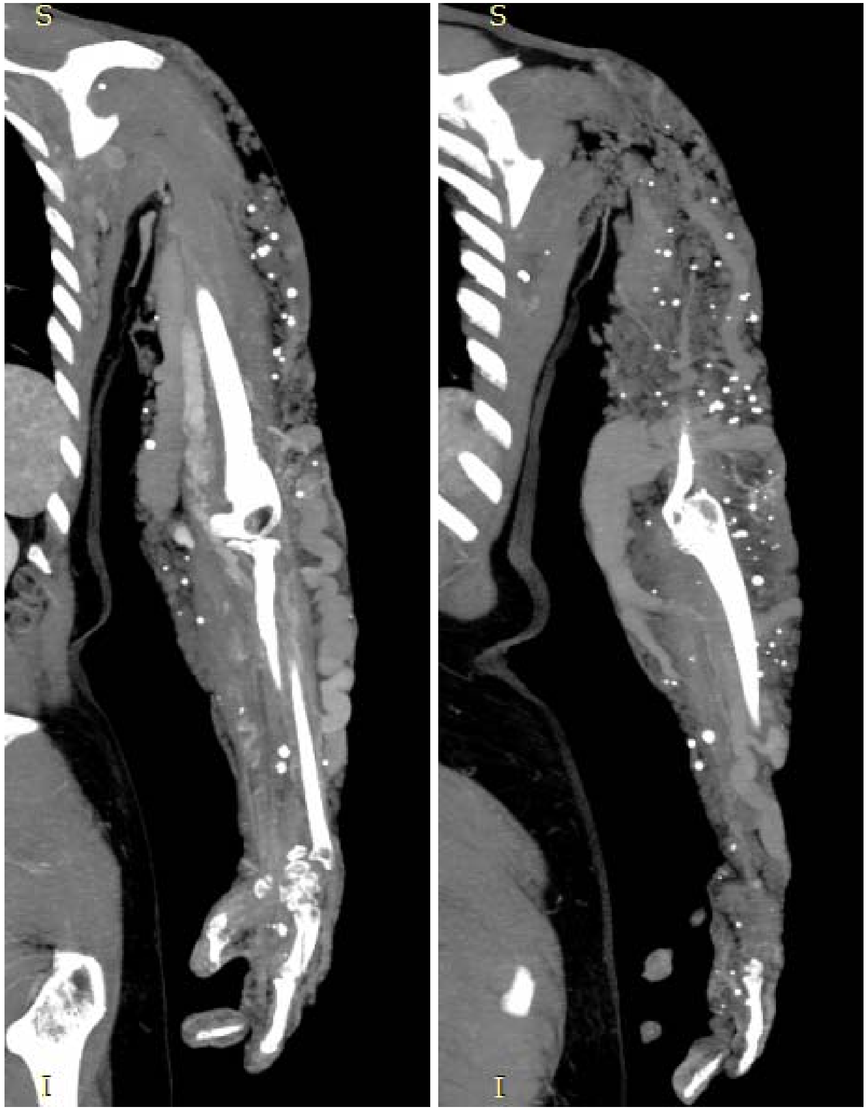

Fig 4

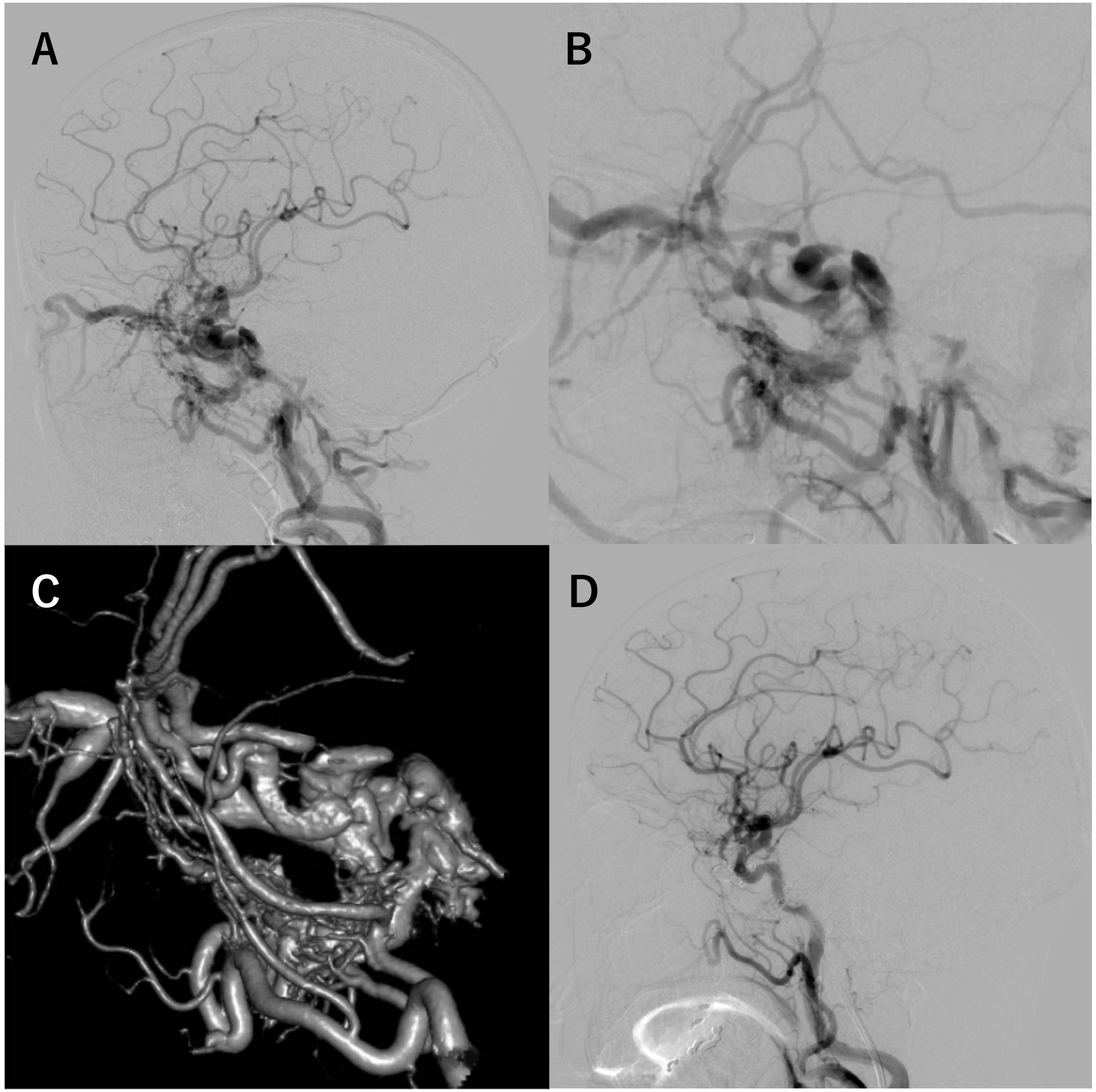
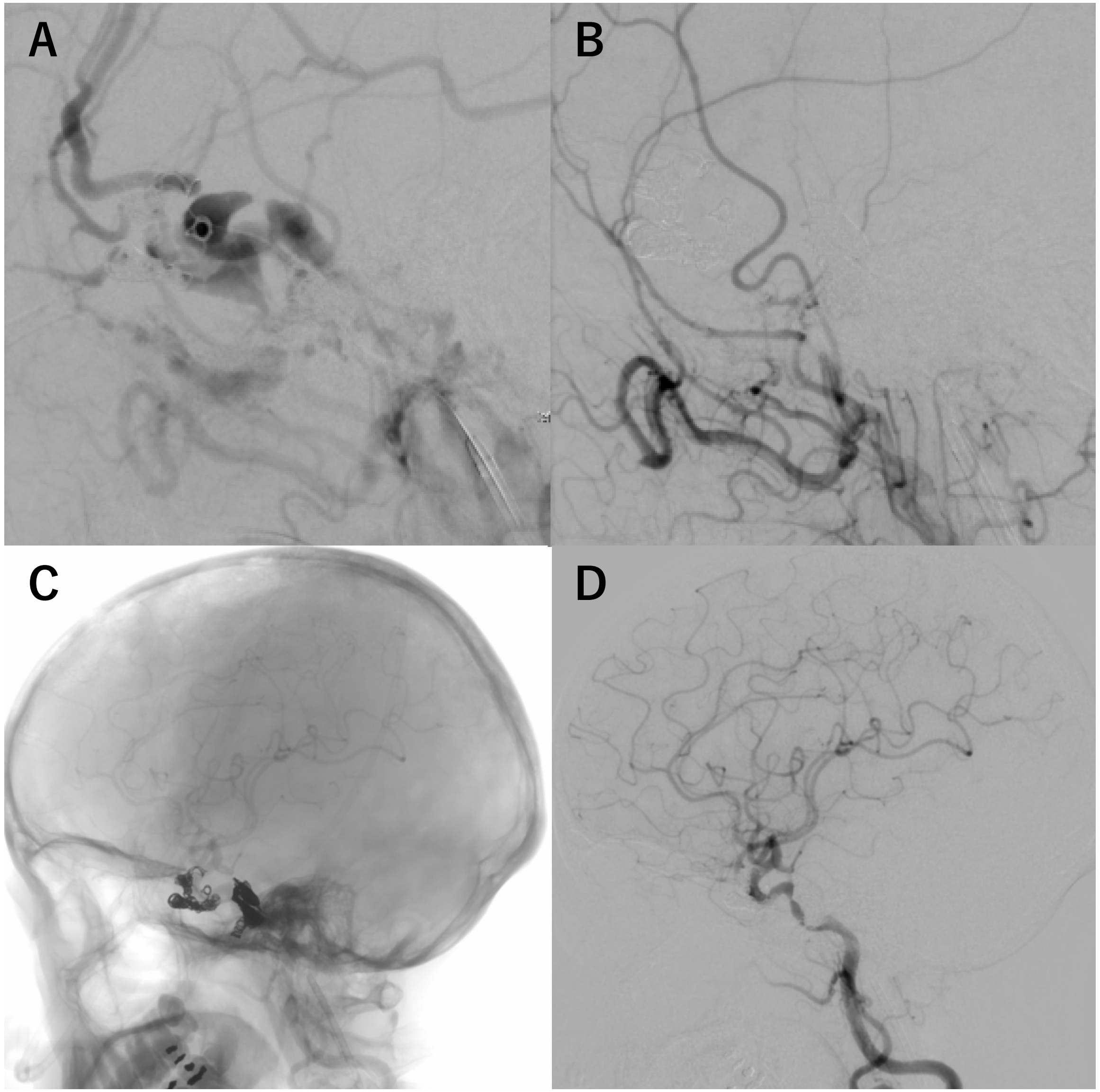
Fig 5