原著 (症例報告)

高血圧を伴わない腰動脈瘤破裂；神経線維腫症 1 型の 1 例

Aneurysm rupture of lumbar artery without hypertension ; neurofibromatosis types 1

柴崎 俊一^{*1} 谷 直樹^{*1} 磯部 隆^{*2} 荒木 真^{*1} 佐藤 泰吾^{*1} 谷内 法秀^{*1}

Shunichi Shibazaki^{*1}, Naoki Tani^{*1}, Takashi Isobe^{*2}, Makoto Araki^{*1}, Taigo Sato^{*1}, Norihide Taniuchi^{*1}

要 旨

神経線維腫症 1 型 (Neurofibromatosis types 1, 以下 NF-1) は国内患者数が約 4 万人で、プライマリ・ケア医が遭遇する疾患である。腫瘍性病変が有名で予後規定因子として知られるが、他に動脈瘤を合併しうる。これは従来高血圧の結果とされ、また予後規定因子として注目されていない。今回、高血圧のない NF-1 患者が腰動脈瘤破裂で急激にショックとなった 1 例を経験した。NF-1 の 55 歳女性が、突然の左単徑部痛で救急搬送された。造影 CT、動脈造影にて腰動脈瘤破裂と診断された。来院後にショックとなり、コイル塞栓術が行われ、救命された。動脈瘤が NF-1 の予後規定因子となる可能性、その成因は高血圧以外に、近年いわれる NF-1 自体の血管脆弱性による可能性が臨床的にも支持された。

Keywords : 高血圧 (hypertension), 神経線維腫症 1 型 (neurofibromatosis types 1), 動脈瘤破裂 (aneurysm rupture), 腰動脈 (lumbar artery), 血管内治療 (endovascular coil embolization)

症 例

患者：55 歳の女性。

主訴：突然の左単徑部痛。

既往歴：高血圧含め、特記事項なし。

家族歴：叔父、息子に同様の皮膚症状あり。

現病歴：幼少期より多発する神経線維腫を指摘されていた。皮膚所見と精査の過程で見つかった舌下神経鞘腫、眼の Lisch nodule、脊柱変形などの骨病変、濃厚な家族歴から、神経線維腫症 1 型 (Neurofibromatosis types 1, 以下 NF-1) と診断され、主に当院脳外科に通院をしていた。来院当日、昼寝で寝返りした瞬間から突然の左単徑部痛を生じ、救急搬送された。

入院時現症：血圧 121/79 mmHg, 脈拍 84/分。全身に多数の神経線維腫あり。腹部は平坦・軟、単徑部に膨隆なし。左側腹部から単徑部にかけ圧痛あり、腸腰筋徴候陽性。

検査所見：WBC 10820/ μ L, Hb 13.0 g/dL, Plt 27.6/ μ L。凝固系は基準値内で、その他も炎症反応含めて異常なし。

腹部 CT：腸腰筋・後腹膜に高吸収の占拠性病変あり。造影早期相で後腹膜に造影剤の血管外漏出あり (図 1)。

図 1 造影 CT にて造影剤の血管外漏出を認める。

入院後経過：来院 30 分でショックとなったため、緊急血管造影が行われ、腰動脈瘤の破裂と診断された (図 2)。コイル塞栓術が行われ、循環動態は安定した。経過中、腸腰筋周囲の血腫と思われる強い疼痛があったため、適宜オピオイドなどで鎮痛した。対麻痺などの合併症を認めず、順調な経過で第 16 病日に軽快退院した。なお、経過中に血圧はショックの際に収縮期血圧 80 mmHg となった以外は、収縮期血圧は

^{*1} 諏訪中央病院 内科

^{*2} 相澤病院 神経内科

著者連絡先：柴崎俊一 諏訪中央病院 内科 [〒 391-8503 長野県茅野市玉川 4300 番地]

email : sn1.shibazaki@gmail.com

(受付日：2014 年 12 月 10 日、採用日：2015 年 10 月 13 日)

© 2016 日本プライマリ・ケア連合学会

図2 血管造影にて腰動脈より造影剤の血管外漏出を認める。

110～130 mmHg で推移し、一貫して高血圧を認めなかった。

考 察

NF-1 は国内患者数が約 4 万人で、プライマリ・ケア医が遭遇しうる疾患である。腫瘍性病変が有名で予後規定因子として知られる他に、動脈瘤などの血管病変を合併しうる。これは従来、高血圧の結果とされてはいるものの、他の原因については十分に研究、認知されておらず、また血管病変が予後規定因子としては注目されていない。本例は NF-1 の腰動脈瘤破裂の一例である。NF-1 の動脈瘤は突然予期せぬ破裂を起こしてショック・突然死を起こすなど予後規定因子となりうること、動脈瘤は高血圧とは無関係に生じ、近年言われる NF-1 遺伝子異常による血管脆弱性に由来することを臨床的に支持する。

NF-1 はカフェオレ斑や非上皮性腫瘍の他、骨格異常、高血圧など多彩な症候を呈する遺伝性疾患で、半数が常染色体優性遺伝である¹⁾。診断は遺伝子診断ではなく、臨床診断で行うことが一般的である²⁾(表 1)。国内患者数は約 4 万人と多く、プライマリ・ケア医も遭遇することがあると思われるが、徴候・合併症が複数の科にまたがるため、他科との適切な連携が重要である。皮膚などの特徴から小児期の診断例が多く、小児期の合併症に関するサーベイランス法確立されてい³⁾。一方、成人のマネージメント法は未確立で、健常人に比べ約 15 年平均余命が短い⁴⁾との報告もあることから、系統的な調査研究が少ない⁵⁾ことが問題視される。

突然血管障害を起こすなど臨床的意義は大きい、NF-1 合併症で血管病変は十分に認知されていない。日本のガイドラインでも血管病変は腎動脈狭窄の記載のみである¹⁾。一方で、無症候性の NF-1 小児患者を頭部 MRI でスクリーニングすると、血管病変罹患率が 4.8% と高いことが報告されており⁶⁾。実態が正しく把握されていない可能性がある。また、血管病変は半数以上が動脈瘤であるが、瘤は破裂すると致死率が高く、3 割近い死亡率の報告があり⁷⁾、予後に関与する可能性がある。さらに、無症候性血管病変を発見した際の治療に関しても知見が乏しいのが現状である。現在推奨があるのは、小児・若年例での高血圧を伴う腎血管狭窄に対しての血管内治療^{8),9)}くらいである。動脈瘤を見つけた際に予防的な血管内治療が必要かを検証した研究は乏しく、また破裂予防としての血圧管理も十分に知見はない。他領域と同様に NF-1 患者全体で 140/90 mmHg がひとまずの降圧の目安とされている³⁾。

また、NF-1 の動脈瘤は高血圧の結果と従来考えられてきた³⁾。実際、何も所見がなければ、むやみなスクリーニングはすべきではないとも言われてきた¹⁰⁾。しかし、最近では、NF-1 の血管病変は血管そのものに問題があると考えられるようになってきた。第一の理由として、病理学的に NF-1 の血管病変では、高血圧性変化の有無に関わらず、狭窄や動脈瘤を形成する。具体的には、大型動脈の病変では神経線維腫様の組織が動脈を取り囲み、内膜の増殖、中膜の菲薄化、弾性板の断列といった特徴を有し、小動脈の病変では内膜に紡錘形細胞による結節を作るといった特性がある¹¹⁾。第二に、NF-1 の動脈瘤は罹患部位、数が高血圧性のものと疫学的な特徴が異なることも挙げられる。NF-1 の動脈瘤は、全身のあらゆる内臓動脈に複数個できる傾向があるとされ¹²⁾、中には古典的多発動脈炎と鑑別を要するほど腹腔内に無数の動脈瘤を形成した症例もある¹³⁾。第三に、この NF-1 の血管病変は分子生物学的にも、「血管修復機能の異常」という観点でまとめられつつあることも理由に挙げられる。NF-1 のノックアウトマウスを用いた実験で、血管に障害のない状態では組織学的に血管に大きな異常は見られないが、血管障害時には血管平滑筋細胞が異常増殖し血管狭小化を起すこと、またその際に、通常では見られない炎症マーカーが高値になることが判明している¹⁴⁾。別の NF-1 ノックアウトマウスを用いた実験では、血管修復機能異常の本態は異常な血管平滑筋細胞ではなく、異常なマクロファージである可能性が示さ

表 1 神経線維腫症 1 型 診断基準

神経線維腫症 1 型 診断基準 以下の 7 項目中 2 項目以上で診断	
	1. 6 個以上のカフェ・オ・レ斑
☆	2. 2 個以上の神経線維腫（皮膚の神経線維腫や神経の神経線維腫など）
	3. 腋窩あるいは鼠径部の雀卵斑様色素斑
	4. 視神経膠腫
☆	5. 2 個以上の虹彩小結節；Lisch nodule
☆	6. 特徴的な骨病変（脊柱/胸郭の変形，四肢骨変形，頭蓋/顔面骨の欠損）
☆	7. 家系内に同症

☆本症例で認められた項目
文献 1 より引用し，一部改編

れ，さらにシンバスタチンを用いることで，血管病変惹起を抑えることが示唆されている¹⁵⁾．本例でも腰動脈瘤という高血圧性の動脈瘤としては非典型的な部位で生じていること，経過中に一度も高血圧を指摘されていないことより，NF-1 の動脈瘤が単なる高血圧の副次的な結果ではないことを臨床的に示唆する．

本例は一例報告で，他の血管病変の検索が不十分なこと，動脈瘤の病理学的な検証がなく，他の血管脆弱を起こす疾患の合併除外が完全にできていない等の限界がある．

NF-1 の血管病変は十分に知られていないが，予期せぬ部位に突然の血管障害を起こすなど予後を規定しうる．今後，血管病変の正確な頻度や予後，見つけた際の介入法について確立が望まれる．そのためにも本疾患やその血管合併症について，診療する機会があるだろうプライマリ・ケア医を含めて，複数の科の医師にも周知し，更に報告を集積していく必要がある．

文 献

- 吉田雄一，久保田由美子，金田真理，他．神経線維腫症 1 型（レックリングハウゼン病）の診断基準および治療ガイドライン．日皮会誌．2008；118（9）：1657-1666.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference. Neurofibromatosis Conference Statement. Arch Neurol Chicago. 1988；45（5）：575-578.
- Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet. 2007；44（2）：81-88.
- Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM, et al. Mortality in neurofibromatosis 1 an analysis using U.S. death certificates. Am J Hum Genet. 2001；68（5）：1110-1118.
- Meena Upadhyaya, David N Cooper. Neurofibromatosis Type 1, 1st ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 354-366 p, 2012.
- Ghosh PS, Rothner AD, Emch TM, et al. Cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis type 1. J Child Neurol. 2013；28（1）：95-101.
- 清水朋一，山崎雄一郎，巴ひかる，他．巨大後腹膜血腫を呈した von Recklinghausen 病の 1 例．日泌尿会誌．1998；89（10）：846-849.
- Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1 : report of the NF1 Cardiovascular Task Force. Genet Med. 2002；4（3）：105-111.
- Fossali E, Signorini E, Intermite RC, et al. Renovascular disease and hypertension in children with neurofibromatosis. Pediatr Nephrol. 2000；14（8-9）：806-810.
- Yohay K. Neurofibromatosis type 1 and 2. Neurologist. 2006；12（2）：86-93.
- Greene JF Jr, Fitzwaster JE, Burgess J. Arterial lesions associated with neurofibromatosis. Am J Clin Pathol. 1974；62（4）：481-487.
- 白子隆志，横尾直樹，北角泰人，他．von Recklinghausen 病に合併した動脈自然破裂による後腹膜出血の 1 例．日救急医学会誌．2003；14（2）：62-66.
- Fye KH, Jacobs RP, Roe RL. Vascular manifestations of Von Recklinghausen's disease. West J Med. 1975；122（2）：110-116.
- Lasater EA, Li F, Bessler WK, et al. Genetic and cellular evidence of vascular inflammation in neurofibromin-deficient mice and humans. J Clin Invest. 2010；120（3）：859-870.
- Li F, Downing BD, Smiley LC, et al. Neurofibromin-deficient myeloid cells are critical mediators of aneurysm formation in vivo. Circulation. 2014；129（11）：1213-1224.