症例報告

神経線維腫症に合併した多発脳動脈瘤の1例

福永 篤志 石原 雅行
佐々木 光 河瀬 斌

Multiple Cerebral Aneurysms associated with Neurofibromatosis : A Case Report

by

Atsushi Fukunaga, M.D., Masayuki Ishihara, M.D., Hikaru Sasaki, M.D., and
Takeshi Kawase, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Keio University School of Medicine

A case of multiple cerebral aneurysms associated with neurofibromatosis is reported. In April, 1995, a 64-year-old woman, who had been clinically diagnosed as having neurofibromatosis about 20 years previously, underwent check-up screening of cerebral diseases, and multiple cerebral aneurysms were found incidentally by MR angiography. Angiography performed in our hospital revealed 2 unruptured aneurysms; a saccular aneurysm of the right middle cerebral artery (MCA), a local but non aneurysmal dilatation of the right internal carotid artery, and a giant fusiform aneurysm of the basilar artery. The patient was operated on with clipping and wrapping of the right MCA aneurysm and discharged without neurological deficits. The biopsy specimen of the right superficial temporal artery (STA) revealed fibrous thickening of the intima and partial fragmentation of the internal elastic laminae.

With analysis of 18 cases in previous reports, those pathological changes on the vessels might be related with the formation of cerebral aneurysms.

(Received April 15, 1996; accepted June 22, 1996)

Key words : neurofibromatosis, multiple cerebral aneurysms, unruptured aneurysm

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 6 : 113-118, 1997

はじめに

神経線維腫症 (neurofibromatosis; NF) は、末梢型の type 1 と中枢型の type 2 とに分類され、それぞれ NF-1, NF-2 と表現されている。NF-1 は、café au lait spot とよばれる皮膚の褐色の色素斑、多発性皮下線維腫を特徴とし、腎動脈狭窄や肺動脈狭窄、骨形成不全、脊椎側弯症、頭蓋内動脈閉塞性病変、optic gliomaなどを合併しやすいことで知られている。

今回われわれは、NF-1 に合併した多発脳動脈瘤の1例を経験したので報告する。

症例

患者：64歳，女性

主訴：なし。

既往歴：高血圧（30歳代よりニフェジピンを内服中）、NF-1（40歳頃に近医に指摘された）、reversible ischemic neurological deficit (RIND)（60歳時に、突然の右不全片麻痺が出現し、リハビリテーションにて改善した）

家族歴：兄がくも膜下出血にて死亡しているが、NF-1は本人以外には認めていない。

現病歴：1995年6月、近医脳ドックにて多発脳動脈瘤を指摘され、7月3日に精査目的で当科へ入院となった。

慶應義塾大学医学部脳神経外科／〒160 東京都新宿区信濃町35〔連絡先：福永篤志〕

Address reprint requests to : Atsushi Fukunaga, M.D., Department of Neurosurgery, Keio University School of Medicine, 35 Shinano-machi, Shinjuku-ku, Tokyo 160, Japan

入院時所見：体幹，四肢に皮下線維性腫瘍と，café au lait spot が多数みられた。神経学的検査では，右 Hoffmann 反射陽性，右 Babinski 反射陽性，右 Chaddock 反射陽性，および右腱反射亢進を認めたが，それ以外の異常所見は認めなかった。

Fig. 1 Right carotid arteriogram (30° right-oblique view)

A saccular aneurysm is seen on the middle cerebral artery (arrowhead) and local arterial dilatation is observed in the carotid artery (arrow).

血液学的所見：梅毒反応および CRP は陰性であった。

染色体検査：一部 45, X type が認められたが，ほとんどが正常 46, XX type であった。

放射線学的所見：脳血管撮影では，右頸動脈撮影において右中大脳動脈分岐部に径約 10 mm の囊状の動脈瘤と，右内頸動脈の C1～C2 portion にかけて局所的な拡張を認めた (Fig. 1)。右椎骨動脈撮影では，脳底動脈本幹部に約 2 cm 大の紡錘型動脈瘤を認めた (Fig. 2A, B)。

以上より，NF-1 に合併した多発脳動脈瘤と診断し，患者の年齢と年間の未破裂脳動脈瘤の破裂率から出血の可能性を考慮し，7月21日に手術を施行した。

手術所見：手術は右前側頭開頭にて行った。まずシルビウス裂を分け M2 を露出し，末梢側から辿っていくと，右中大脳動脈分岐部に動脈瘤が確認できた (Fig. 3)。動脈瘤の茎部は broad type であり，動脈瘤のドームにクリップをかけ，さらに筋膜にて wrapping を施行した。右内頸動脈は拡張のみで動脈瘤を認めないため特に処置をせず，脳底動脈瘤も今回は特に手を加えなかった。閉頭時に右浅側頭動脈を生検し，病理に提出した。

病理組織所見：浅側頭動脈の HE 染色中拡大像では，内膜の高度の線維性肥厚を認める (Fig. 4A)。また，Elastic van Gieson 染色中拡大像では，内弾性板が一部不明瞭となっている (Fig. 4B)。

術後経過：患者は，術後経過良好にて 8月4日に退院した。

Fig. 2 Frontal (A) and lateral (B) view of the right vertebral arteriogram showing a giant fusiform aneurysm on the basilar artery

考 察

NF-1 は、約 1/5,000~1/3,000 の頻度で発生し、第 17 染色体異常の常染色体優性遺伝といわれている¹²⁾。

NF-1 に腎動脈狭窄や骨形成不全を伴うことはよく知られているが、頭蓋内病変としては、頸動脈閉塞または狭窄によるもやもや血管の増生の報告²⁾⁸⁾¹³⁾が散見されている。しかし、今回のように脳動脈瘤を合併することは少なく、今までに 18 例の報告^{1)~8)10)11)15)18)~20)}をみるのみである。これらに今回の症例を加えた 19 例をまとめたのが、Table 1 である。

特徴として、男女比は 5:14 と女性に多く、年齢は 17~64 歳で平均 41.9 歳であった。発症の仕方は、くも膜下出血や脳出血などの出血で発症したものが 8 例(42%)

と最も多く、他の疾患の精査で偶然みつかったものが 7 例(37%)、動脈の狭窄または閉塞により発症したものは 6 例(32%)であった (Table 2)。くも膜下出血で発症した 5 例のうち、死亡したものは 4 例(80%)と高率であった¹⁾²⁾⁵⁾⁹⁾。また、脳内血腫や動脈の破裂により頭蓋外にできた血腫で発症した 3 例¹¹⁾¹⁵⁾¹⁸⁾のほかに、腰動脈の自然破裂をきたした例の報告¹⁷⁾もあり、このような出血の原因は、血管壁の中膜の菲薄化と弾性板の断裂による血管の脆弱化であると考察している。一方、脳腫瘍に合併したものは Case 8 の 1 例⁷⁾だけであった。

動脈瘤の部位は、内頸動脈が 9 カ所(32%)と最も多く、そのうち fusiform type は 3 カ所(30%)であった。また、椎骨脳底動脈系も全部で 5 カ所(18%)あり、多発性のものは 6 例(32%)であった (Table 3)。椎骨脳底

Fig. 3 Operative photograph showing a saccular unruptured aneurysm of the middle cerebral artery (arrowhead)

Marked dilatation with arteriosclerotic change is observed at the carotid bifurcation (arrow).

Fig. 4 Pathological specimen of the right superficial temporal artery shows notable thickening of the intima (A, H & E stain, ×200) and partial fragmentation of the internal elastic laminae (arrowheads) (B, Elastica van Gieson stain, ×200).

Table 1 NF-1-associated cerebral aneurysms reported in the literature

Case	Author	Year	Age	Sex	Onset	Aneurysm site	Stenosis/Occlusion site
1	Bergouignan ¹⁾	1951	17	M	convulsion	A-com	none
2	Bergouignan ¹⁾	1951	60	F	SAH	rt. IC-PC	none
3	Gibbons ⁵⁾	1967	32	F	SAH	A-com	none
4	Momose ¹⁰⁾	1973	50	F	SAH	unknown	bil. IC (distal)
5	Rosenbusch ²⁰⁾	1977	24	F	hypertension	bil. IC	none
6	Leone ⁸⁾	1982	52	F	SAH+ICH	post. chor. A	bil. IC (supracaloid)
7	Debure ³⁾	1984	36	F	hypertension	lt. IC	none
8	Kamiyama ⁷⁾	1985	56	F	lt. orbital mass	lt. IC (fusiform), rt. IC, lt. VA-PICA	none
9	Chono ²⁾	1985	60	F	SAH	A-com	bil. IC (distal), lt. PCA, bil. MCA
10	Sobata ¹⁸⁾	1988	28	F	necked mass	rt. IC-oph	lt. IC (C3), lt. VA
11	Frank ⁴⁾	1989	18	F	lt. hearing loss	lt. IC (fusiform)	none
12	Gomori ⁶⁾	1991	37	M	headache	bil. MCA, basilar tip	none
13	Muhonen ¹¹⁾	1991	52	F	necked mass	lt. IC, lt. PCA, lt. VA	rt. IC (C5)
14	Muhonen ¹¹⁾	1991	19	M	diplopia	lt. IC (fusiform)	none
15	Muhonen ¹¹⁾	1991	36	M	headache	rt. MCA	none
16	Uranishi ¹⁹⁾	1995	60	F	TIA	lt. IC top, lt. VA-PICA	none
17	Uranishi ¹⁹⁾	1995	40	F	SAH	rt. IC-PC	none
18	Sasaki ¹⁵⁾	1995	55	M	ICH	rt. Heubner's artery	rt. IC (C1)
19	This case	1996	64	F	asymptom	rt. MCA, BA	none

Stenosis/Occlusion : arterial stenosis or occlusion SAH : subarachnoid hemorrhage ICH : intracerebral hemorrhage lt. : left TIA : transient ischemic attack A-com : anterior communicating artery rt. : right IC-PC : internal carotid-posterior communicating artery bil. : bilateral IC : internal carotid artery post. chor. A. : posterior choroidal artery VA-PICA : vertebral artery-posterior inferior cerebellar artery IC-oph : internal carotid-ophtalmic artery MCA : middle cerebral artery PCA : posterior cerebral artery VA : vertebral artery BA : basilar artery

Table 2 Characteristics of cerebral aneurysms associated with NF-1

1) Sex :	male : female = 5 : 14
2) Age :	17-64 (average 41.9)
3) Onset :	
hemorrhage	8 (42%)
incidental findings	7 (37%)
cerebral ischemia	2 (11%)
mass sign of aneurysms	2 (11%)
4) Arterial stenosis or occlusion :	6 (32%)

動脈系の動脈瘤や多発動脈瘤の発生が、通常の脳動脈瘤の場合と比較して、それぞれ若干多い印象を受けた。また、硬膜外に発生した動脈瘤の報告も散見され、Schubiger ら¹⁶⁾と 神山ら⁷⁾の報告例は両方とも多発動脈瘤であった。

今回の症例では高血圧を合併していたが、NF-1 には高血圧を伴うことが多いとされ、Salzer ら¹⁴⁾の報告では18例中4例(22%)に高血圧を合併していた。また、小児の高血圧合併で脳梗塞で発症した例の報告¹³⁾もあり、小児の高血圧合併例は attack を起こす前に検査すべきだと考察している。高血圧を合併する原因としては、腎動脈狭窄のため、褐色細胞腫から産生された過剰のカテコールアミンによるものなどが考えられているが、明ら

Table 3 Aneurysm site in 19 reported cases

1) IC	9 (fusiform 3)
2) MCA	4
3) A-com	3
4) IC-PC	2
VA-PICA	2
5) others	7 (basilar tip 1, VA 1, BA 1, etc)
6) unknown	1

IC : internal carotid artery MCA : middle cerebral artery A-com : anterior communicating artery IC-PC : internal carotid-posterior communicating artery VA-PICA : vertebral artery-posterior inferior cerebellar artery VA : vertebral artery BA : basilar artery

かではない⁵⁾⁶⁾¹⁴⁾。今回は腎動脈撮影は施行しておらず、また褐色細胞腫は、頭痛、発汗、視力障害といった症状もなく、否定的であった。

脳動脈瘤の発生機序としては、頸動脈閉塞による脳血流の変化、すなわち hemodynamic factor によるとするものや、高血圧が関連しているものなどがあげられている²⁾¹¹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。今回の症例は、頸動脈閉塞もやや血管の増生などはみられず、hemodynamic factor の関与は比較的少ないと思われたが、20年以上に及ぶ高血圧の既往があり、高血圧が動脈瘤発生に若干関与していると考えら

Table 4 Pathology of the arterial lesions of neurofibromatosis¹⁴⁾

1) Pure intimal form
Lesion with eccentric foci of polygonal and spindle cells in the intima of renal interlobular arteries
2) Advanced intimal form
Lesion with extensive intimal fibrosis, small focus of cells, and medial fibrosis and thinning
3) Intimal-aneurysmal form
Lesion with focal fragmentation of both the internal and external elastic laminae and fibrosis of the intima and media
4) Nodular form (epithelial form)
Lesion with eccentric focus of polygonal and spindle cells involving all layers of small, renal interlobular artery

れた。

また、NF-1 に伴う動脈瘤の発生機序について、Salyer¹⁴⁾ が腎動脈病変について病理組織学的に検討している。彼らによると、血管壁にシュワン細胞が増殖し、内膜の線維性肥厚と中膜筋層の欠損、および弾性板の破壊を生じ、血管壁が脆弱となり動脈瘤が発生するとしている。また彼らは、血管病変を4つの type に分け、動脈瘤の発生には intimal aneurysmal form が最も関与しているとしている (Table 4)。

一方、頭蓋内の動脈瘤については Sobata¹⁸⁾ と浦西¹⁹⁾ が検討している。彼らはシュワン細胞の増殖はみられないものの、内膜の線維性肥厚と弾性板の破壊を、その特徴として指摘している。われわれの症例は、標本が浅側頭動脈にもかかわらず、彼らと病理組織学的に類似しており、このような全身的血管の脆弱性が多発性に脳動脈瘤を発生させる母地になったのではないかと推測される。

ところで、NF-1 に合併した脳動脈瘤の患者数は、脳動脈瘤の発生率を数%とし、NF-1 の発症率を3,000の出生に1人とすると、日本人口1億2千万人の中に約1,000人存在することになる。しかし、NF-1 に合併した脳動脈瘤の報告は19例のみであり、実際のところ報告例は少ないのが現状である。また、この報告数では、その病理所見を統計学的に検討するには十分な数とはいえない。今後はNF-1の患者に対し積極的に magnetic resonance angiography (MRA) などで脳動脈瘤のスクリーニングを行い、未破裂脳動脈瘤を発見した場合にはクリッピングを考慮し、手術の際には動脈瘤か、もしくは浅側頭動脈などの動脈を生検すべきである。そして病理組織学的に検討し、脳動脈瘤発生機序について考察を加えていく必要があると思われる。

まとめ

1. NF-1 に合併した多発脳動脈瘤の1例を報告した。
2. 浅側頭動脈の生検標本から、全身性の動脈病変が疑われ、さらに脳動脈瘤が多発性に発生したことを裏づけるものと推測されたが、症例数がまだ19例と少なく、今後さらなる病理組織学的検討が必要である。

文 献

- 1) Bergouignan M, Arne L : A propos des anévrysmes des artères cérébrales associés à d'autres malformations. *Acta Neurol Psychiatr Belg* **51** : 529-535, 1951.
- 2) 蝶野吉美, 上野一義, 布村 充, 太田 穰, 野村三起夫, 中村仁志夫 : 両側中大脳動脈閉塞, モヤモヤ現象および前交通動脈瘤を合併した von Recklinghausen's disease の1剖検例. *Neurol Med Chir (Tokyo)* **25** : 209-214, 1985.
- 3) Debure C, Fiessinger JN, Bruneval P, Vuong NP, Cormier JM, Housset E : Lésions artérielles multiples au la malacie de von Recklinghausen : Une observation. *Presse Med* **13** : 1776-1778, 1984.
- 4) Frank E, Brown BM, Wilson DF : Asymptomatic fusiform aneurysm of the petrous carotid artery in a patient with von Recklinghausen's neurofibromatosis. *Surg Neurol* **32** : 75-78, 1989.
- 5) Gibbons JRP, Brookes JPCM : Pheochromocytoma associated with multiple neurofibromatosis and aneurysm of circle of Willis. *Br J Clin Pract* **21** : 360-362, 1967.
- 6) Gomori JM, Weinberger G, Shachar E, Freilich : Multiple intracranial aneurysms and neurofibromatosis : A case report. *Australas Radiol* **35** : 271-273, 1991.
- 7) 神山和世, 遠藤俊郎, 堀江幸男, 甲州啓二, 高久 晃 : 脳動脈瘤, 頭蓋外内頸動脈瘤, 頭蓋外椎骨動静脈瘻を伴った Neurofibromatosis の1例. *脳外* **13** : 875-880, 1985.
- 8) Leone RG, Schatzki SC, Wolpaw ER : Neurofibromatosis with extensive intracranial arterial occlusive disease. *AJNR* **3** : 572-576, 1982.
- 9) Levisohn PM, Mikhael MA, Rothman SM : Cerebrovascular changes in neurofibromatosis. *Dev Med Child Neurol* **20** : 789-792, 1978.
- 10) Momose KJ, New PFJ : Non-atheromatous stenosis and occlusion of the internal carotid artery in its main branches. *AJR* **118** : 550-566, 1973.
- 11) Muhonen MG, Godersky JC, VanGilder JC : Cerebral aneurysms associated with neurofibromatosis. *Surg Neurol* **36** : 470-475, 1991.
- 12) 新田泰三, 佐藤 潔 : Neurofibromatosis 1, 2 の臨床検討. *脳外* **23** : 131-135, 1995.
- 13) Pellock JM, Kleinman PK, McDonald BM, Wixson D : Childhood hypertensive stroke with neurofibromatosis. *Neurology* **30** : 656-659, 1980.
- 14) Salzer WR, Salzer DC : The vascular lesions of neurofibromatosis. *Angiology* **25** : 510-519, 1974.
- 15) 佐々木順孝, 三浦俊一, 大石 光, 菊池顕次 : 内頸動脈

- 狭窄に側副血行路末梢部の破裂脳動脈瘤を合併した neurofibromatosis の 1 例. 脳外 23 : 813-817, 1995.
- 16) Schubiger O, Yaşargil MG : Extracranial vertebral aneurysm with neurofibromatosis. *Neuroradiology* 15 : 171-173, 1978.
 - 17) 清水義博, 田中承男, 中江 昂, 糸井啓純, 松井 英, 藤田正人, 秋本正一 : von Recklinghausen 病に合併した両側腰動脈破裂の 1 例. 日外会誌 94 : 420-423, 1993.
 - 18) Sobata E, Ohkuma H, Suzuki S : Cerebrovascular disorders associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis : A case report. *Neurosurgery* 22 : 544-549, 1988.
 - 19) 浦西龍之介, 落合慈之, 奥野修三, 永井政勝 : 脳動脈瘤を合併した神経線維腫症の 2 例. 脳外 23 : 237-242, 1995.
 - 20) Von Rosenbusch G, Hoefnagels WHL, Koene RAP, Penn W, Thijssin HOM : Renovaskulare Hypertension bei Neurofibromatosis. *Fortschr Geb Röntgenstr Nuklearmed Ergänzungsband* 126 : 218-227, 1977.

要 旨

神経線維腫症に合併した多発脳動脈瘤の 1 例

福永 篤志 石原 雅行 佐々木 光 河瀬 斌

症例は 64 歳の女性で, 既往歴として高血圧にて内服中, neurofibromatosis type 1 (NF-1) を 40 歳頃から指摘されている。家族歴として NF-1 は本人以外には認めていない。経過は, 近医脳ドックで多発脳動脈瘤を指摘され, 1995 年 7 月 3 日に当科へ入院となった。脳血管撮影にて右 MCA に嚢状の動脈瘤と, 右 BA に紡錘状の動脈瘤を認め, 7 月 21 日 MCA の動脈瘤に対し clipping および wrapping を施行した。また右浅側頭動脈を生検し, 病理に提出した。組織標本では内膜の高度の線維性肥厚と, 内弾性板の断裂を認めた。術後は経過良好にて 8 月 4 日に退院した。NF-1 に脳動脈瘤を合併する例は 18 例報告されているにすぎない。今回は自験例を加えた 19 例の特徴をまとめ, さらに動脈瘤発生機序について考察を加えた。

— 脳外誌 6 : 113-118, 1997 —