

## 症例報告

神経線維腫症 (NF-1) に伴うモヤモヤ症候群の1例  
—脳血管病変を伴った NF-1 症例の文献報告例との比較検討—

東京女子医科大学 医学部 小児科学 (主任: 大澤真木子教授)

<sup>1)</sup>同 放射線医学<sup>2)</sup>同 脳神経外科学

日野<sup>ヒノ</sup>なおみ・斎藤<sup>サイトウ</sup>加代子<sup>カヨコ</sup>・白川<sup>シラカワ</sup> 清吾<sup>セイゴ</sup>・林<sup>ハヤシ</sup> 北見<sup>キタミ</sup>・坂内<sup>サカウチ</sup> 優子<sup>マサコ</sup>  
 勝盛<sup>カツモリ</sup> 宏<sup>ヒロシ</sup>・小野<sup>オノ</sup> 由子<sup>ユウコ</sup><sup>1)</sup>・竹下<sup>タケシタ</sup> 幹彦<sup>ミキヒコ</sup><sup>2)</sup>・大澤真木子<sup>オオサワ マキコ</sup>

(受付 平成12年2月16日)

## 緒 言

小児期の脳梗塞の原因として、モヤモヤ病 (Willis 動脈輪閉塞症) があげられるが、明らかな基礎疾患を有する例はモヤモヤ症候群とされ、区別される。しかし、これら両者ともに脳虚血発作、脳血管のモヤモヤ病変は極めて類似し、これらの血管病態には共通性がある可能性がある。従って、モヤモヤ症候群を検討することは、モヤモヤ病の成因を考える上で、病態の解明としての意義を持つ。von Recklinghausen 病 (神経線維腫症; NF-1) などの基礎疾患を有し、小児モヤモヤ病と類似した脳動脈閉塞を示す症例の報告は、井上ら<sup>1)</sup>によるものがあるが、検索し得た中では、感冒症状を機に発症した報告はない。

今回我々は、基礎疾患として NF-1 を有する男児例において、インフルエンザ様症状を機に脳梗塞症状を発症し、モヤモヤ症候群と考えられた1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

症例: 5歳4カ月の男児。

**家族歴:** 母方の祖父母が高血圧であること以外特記すべきことはない。両親にカフェ・オレ斑はない。血族結婚、類縁疾患の親族はなく、同胞もない。

**既往歴:** 41w0d, 3,998g, 吸引分娩で出生した。妊娠中、周産期に特に異常はない。定頸3カ月、坐位保持7カ月、はいはい9カ月、独歩1歳1カ月であった。追視3カ月、喃語9カ月、二語文1歳6カ月と、精神運動発達は正常であった。

**現病歴:** 1998年1月30日 (4歳7カ月) より発熱し、1月31日には39.6℃に上昇した。翌2月1日、近医を受診し、風邪薬を処方され38℃に解熱したが、左足関節のしびれを訴え、独りでトイレまで歩行できず、転倒し易かった。2月2日の就寝中 am5:00, 尿意を訴え突然起き上がり、起立時、足関節のしびれを訴え転倒し、洋式トイレに座らせようとしたところ左手の脱力があり、後方へ転倒した。2月3日、体温38℃、起床時左足関節が

Naomi HINO, Kayoko SAITO, Seigo SHIRAKAWA, Kitami HAYASHI, Masako SAKAUCHI, Hiroshi KATSUMORI, Yuko ONO<sup>1)</sup>, Mikihiro TAKESHITA<sup>2)</sup> and Makiko OSAWA [Department of Pediatrics (Director: Prof. Makiko OSAWA), <sup>1)</sup>Department of Radiology and <sup>2)</sup>Department of Neurosurgery, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine]: Neurofibromatosis associated with Moyamoya syndrome; report of a case

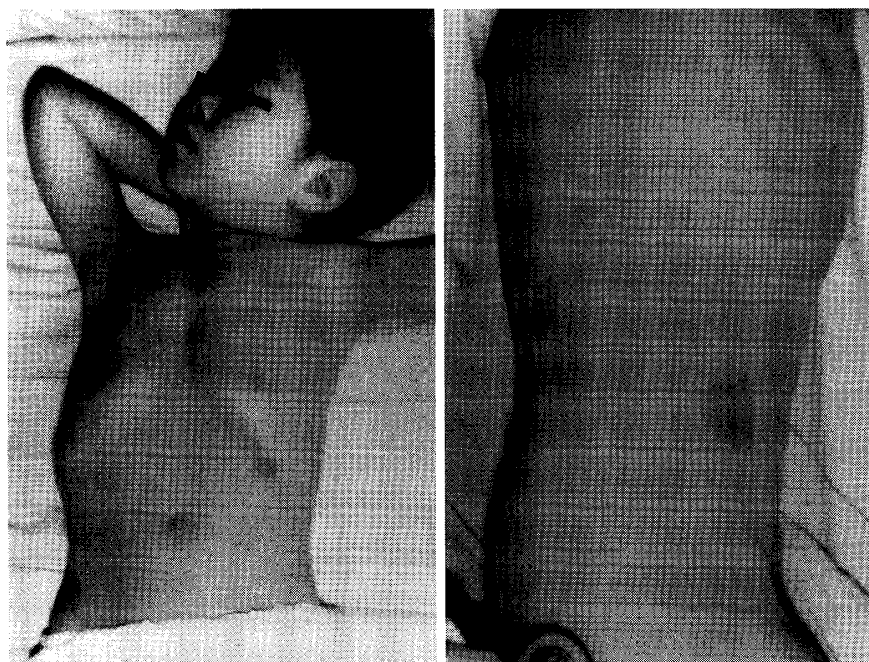


図1 NF-1 症例 (4歳7カ月)  
全身に径1.5cm以上のカフェ・オレ斑を多数認める。

内転し、起立、歩行ともに不可となり、また、左半身に力が入らずコップを持てなかった。2月4日、体温37℃、起立可能となったものの、歩行は2～3歩で、左上肢の脱力は改善せず、近医を受診した。頭部CT上脳梗塞を指摘された。2月5日、体温36℃、当科を紹介受診し、NF-1に伴ったモヤモヤ症候群が疑われた。パファリン®内服を開始した。2月6日には指先を用いてゲームが可能となった。2月9日～2月28日、当科に第一回入院となった。

**入院所見ならびに経過：**全身に径1.5cm以上のカフェ・オレ斑を多数、腋窩に雀卵斑を、口周囲に色素斑を認めた(図1)。胸腹部の理学的所見に異常はない。立位保持は不安定で、歩行は数歩可能だが左膝を高くあげ、着地は不安定であった。神経学的には、開口時に左口角は上がらず、左上肢は肩までしか挙上できなかった。下肢の筋力も左右差があり、深部腱反射は左下肢が亢進していた。虹彩結節は認められない。IQ(TKビネー)123、頭部CT(図2)、MRI、MRA(図3)上、出血性梗塞の所見が得られ、carotid angiography(CAG)でモヤモヤ増勢期のstage IIと判明した(図4)。

1998年6月8日(5歳0カ月)に右encephaloduroarterio-synangiosis(EDAS)の手術を施行した。

8月下旬、号泣時一過性脳虚血発作のエピソードがあったが、発熱時にも著変はなく経過した。日常生活では、両上肢挙上は可能で、左右差はない。遊技や細かい動きは苦手であり、力を入れて漕ぐのが疲れるといった理由で自転車には乗らないこと以外は、特に問題はない。

10月19日～10月30日(5歳4カ月)、右EDASの手術後評価と、左EDASの手術適応検討目的に当科に入院した。神経学的には、左下肢の深部腱反射が亢進し、左足のクロウヌスを認めた。頭部CTで右大脳の軽度萎縮が認められたが(図2)、頭部MRI、MRA上、新しい梗塞巣はなかった(図3)。右側CAG上に血管新生の所見を得た。左側は、SPECT上血流は保たれているようにみえたが、CAG上前大脳動脈の狭窄の進行が認められ、モヤモヤ血管は増加していた(図4)。知能検査(WISC-R)ではTIQ-101, VIQ-100, PIQ-103の結果であった。1999年2月10日(5歳7カ月)に、左EDASを施行した。その後、脳虚血発作はなく

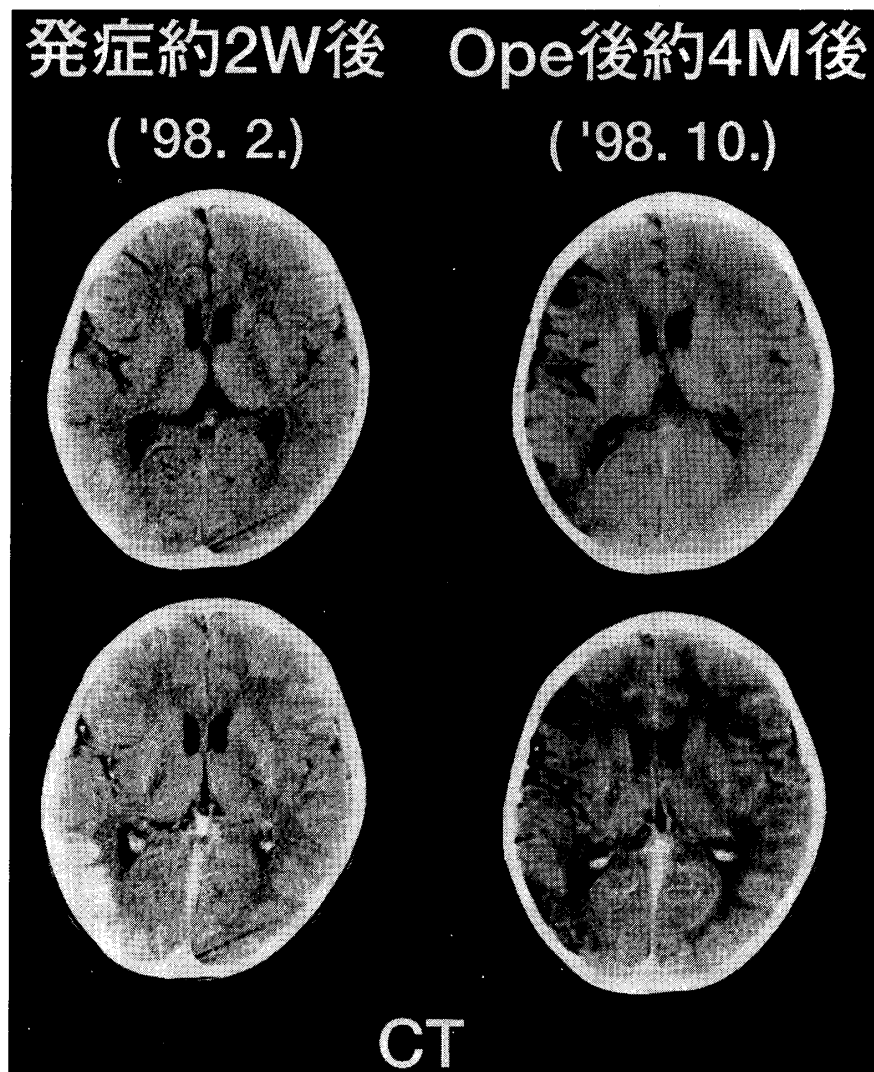


図2 頭部CT (下段: Enhanced CT)

左: 初回入院時(発症約2週間後), 右側頭葉後頭葉に高吸収域を認める. 右: 術後のCTではその出血性梗塞巣の所見は消失している.

経過している.

### 考 案

インフルエンザ様風邪症状を機に脳梗塞症状で発症した小児モヤモヤ症候群を呈したNF-1の男児1例を報告した.

モヤモヤ病類似所見が, 炎症, 外傷, 放射線照射, 脳腫瘍等の他, Williams症候群やDown症候群, NF-1に伴って発症することが知られている<sup>2)</sup>. NF-1は今日では胎生期における神経外胚葉および中胚葉の分化, 発育の異常に因る全身の系統的疾患と考えられている常染色体優性遺伝の形式をとる疾患である. 主な病変は, 皮膚の色素細

胞異常, 中枢神経の機能異常, 骨形成異常, 脳や腎の血管狭窄などで, これらの一つとしてモヤモヤ現象があげられる. NF-1に伴う血管病変の報告は1945年 Reubi<sup>3)</sup>以来, 腎動脈, 腸間膜動脈および大動脈などの狭窄, 閉塞および動脈瘤について行われてきた. 脳血管病変は1969年東ら<sup>4)</sup>により最初に報告され, 血管閉塞, 動脈瘤, 動静脈瘻(AVF)などの報告がみられる. モヤモヤ病変を伴った例は比較的稀であり, 1971年 Hilal ら<sup>5)</sup>により最初に報告された. 病理学的には, 特発性 Willis 動脈輪閉塞症では内膜の肥厚が, また, NF-1では内弾性板の欠失, 障害が認められる等, 両者は病理学的に

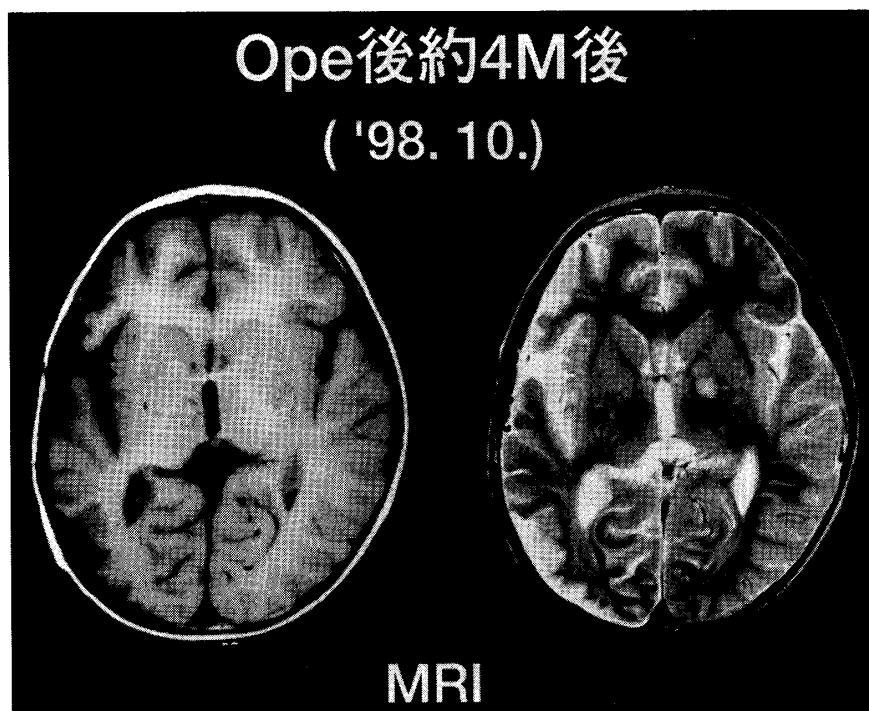


図3 頭部 MRI

右：T<sub>1</sub>強調画像，左：T<sub>2</sub>強調画像。

頭頂側頭葉にかけてび漫性に高信号域を認め，出血性梗塞の既往を示唆させる．基底膜に vascular flowvoid を認める．

は異なるという報告<sup>6)</sup>もある。

今回われわれは NF-1 の脳血管障害の臨床像において，以前我々が文献展望したもの<sup>7)</sup>と，今回の症例を含め，検索し得た範囲内で 1969～1997 の計 78 例<sup>4)5)7)～30)</sup>について検討した (表)。

性別では，男性 28 例，女性 48 例，不明 2 例で女性に多かった。発症年齢は 6 カ月～60 歳で，小児期発症例：成人期発症例は 1.3：1，小児例の発症平均年齢は 6.50 歳，成人期発症例は 39.05 歳であった。さらにモヤモヤ病変を伴うものが 78 例中 54 例 (69.2%) であった。臨床像では，脳虚血型 (一過性脳虚血発作様症状で発症) が 23 例，脳出血型 (脳内出血およびクモ膜下出血で発症) が 8 例，arterio-venous fistula (AVF) 型が 13 例，頭痛その他で発症が 31 例であった。脳出血型は平均年齢 41.7 歳で脳虚血型に比し高齢であった。女性に多いこと，若年者に多いこと，発症形式では，若年者では脳虚血型，成人では脳出血型が多いことなど，NF-1 のモヤモヤ病変と特発性 Willis 動脈輪閉塞症は非常に類似している。

NF-1 では，17 番染色体に原因遺伝子が同定され (17q11.2)，解析が進み，NF-1 患者からも遺伝子異常が検出報告されている<sup>31)</sup>。この遺伝子は GTPase activating protein (GAP) の構造遺伝子であり，ras 遺伝子の抑制を行っている<sup>32)</sup>。ras 遺伝子の抑制により細胞の増殖が調整されているので，GAP 遺伝子異常により，平滑筋細胞，コラーゲン，弾性線維等の過剰な増殖が生じる可能性も否定できない。

## 結 語

インフルエンザ様風邪症状を機に脳梗塞症状で発症した小児モヤモヤ症候群を呈した NF-1 の男児 1 例を報告し，文献的考察を行った。

Willis 動脈輪閉塞症は多因子遺伝性疾患であろうと推測されている。Willis 動脈輪閉塞症合併例における NF-1 患者の遺伝子異常の報告はなされていない。今後さらに，Willis 動脈輪閉塞症類似所見を認める先天性疾患として知られているものの候補遺伝子に共通する因子を見つけ，家族内発症例を集積し，遺伝子解析を実施することが Willis



図4 carotid angiography (CAG)

左：初回入院時(発症約2週間後)，内頸動脈と中大脳動脈との連絡がなく，前大脳動脈狭窄を認める．右：約8カ月後，内頸動脈と中大脳動脈の狭窄は進行し，もやもや血管も増強している．

表 脳血管病変を伴った NF-1 症例の報告のまとめ

No.	報告者	報告年	発症年齢 歳：月	性別	初発症状	血管造影 検査所見	モヤモヤ病変 の有無
1	東ら <sup>4)</sup>	1969	5：	女	精神遅滞	閉塞	—
2	Hilal ら <sup>5)</sup>	1971	12：	女	頭痛	閉塞	+
3			7：	男	片麻痺	閉塞	+
4			0：8	男	神経膠腫	閉塞	—
5	Momose ら <sup>7)</sup>	1973	50：	女	クモ膜下出血	閉塞	+
6	Halonon ら <sup>7)</sup>	1973	0：6	男	痙攣、片麻痺	閉塞	+
7	Vignes ら <sup>7)</sup>	1973	0：11	男	片麻痺	破裂	+
8	梅津ら <sup>7)</sup>	1973	1：4	男	意識障害、片麻痺、痙攣	閉塞	+
9			6：	女	痙攣、片麻痺、失語	閉塞	+
10	du Boulay ら <sup>7)</sup>	1973	27：	女	神経膠腫	狭窄	+
11	Voigt ら <sup>7)</sup>	1974	16：	男	片麻痺、言語障害、意識障害	閉塞	—
12	Vannucci ら <sup>7)</sup>	1974	3：	女	頭痛	閉塞	—
13	小山ら <sup>7)</sup>	1975	14：	男	下肢力減弱、精神遅滞	閉塞	ND
14	Klatte ら <sup>7)</sup>	1976	7：	ND	視神経膠腫	閉塞	+
15	Tomsick ら <sup>7)</sup>	1976	16：	女	頭痛、精神遅滞	閉塞	—
16			1：11	女	上肢の強直性運動	閉塞	+
17	川崎ら <sup>8)</sup>	1977	32：	男	脊髄障害、頭痛	動静脈瘻	ND
18	Gatze ら <sup>7)</sup>	1978	10：	女	頭痛	狭窄、閉塞	+
19	Lamas ら <sup>7)</sup>	1978	9：	女	片麻痺	閉塞	+
20			50：	男	頭痛、片麻痺、痙攣、クモ膜下出血	閉塞	+
21	宮坂ら <sup>7)</sup>	1978	27：	女	クモ膜下出血	閉塞	+
22	Holt ら <sup>7)</sup>	1978	0：6	女	痙攣	閉塞	—
23	Levisohn ら <sup>7)</sup>	1978	7：6	女	片麻痺	閉塞	+
24			10：	女	星状細胞腫	閉塞	—
25	Klaus ら <sup>7)</sup>	1978	6：	男	ND	狭窄	—
26	Schubinger ら <sup>9)</sup>	1978	50：	男	脊髄障害	動静脈瘻	ND
27	Taboada ら <sup>7)</sup>	1979	1：6	女	精神運動発達遅滞	狭窄、閉塞	+
28			6：	男	片麻痺	閉塞、狭窄	+
29	安田ら <sup>7)</sup>	1979	5：	女	片麻痺	狭窄	+
30	Erickson ら <sup>7)</sup>	1980	11：	女	痙攣、片麻痺	狭窄	+
31			5：	女	痙攣、失語	*	+
32	Pellock ら <sup>7)</sup>	1980	4：	男	片麻痺	閉塞	+
33	Latchaw ら <sup>10)</sup>	1982	34：	女	脊髄障害、bruit	動静脈瘻	ND
34	Leone ら <sup>7)</sup>	1982	40：	女	クモ膜下出血	狭窄、閉塞	+
35	Dean ら <sup>11)</sup>	1982	53：	女	bruit、脊髄障害	動静脈瘻	ND
36			45：	女	bruit、神経根障害	動静脈瘻	ND
37			58：	女	局所の疼痛、嚥下傷害	動静脈瘻	ND
38	増山ら <sup>7)</sup>	1983	ND	ND	ND	ND	ND
39	Gebarski ら <sup>7)</sup>	1983	11：	女	片麻痺、精神遅滞	閉塞	+
40	村田ら <sup>12)</sup>	1984	46：	女	bruit、脊髄障害	動静脈瘻	ND
41	竹中ら <sup>7)</sup>	1984	3：	女	視力障害、精神遅滞	閉塞	+
42			25：	男	眼球突出、精神遅滞	閉塞	+
43	佐々木ら <sup>7)</sup>	1984	38：	男	意識障害、片麻痺	閉塞	+
44			29：	女	片麻痺、感覚障害	狭窄	+
45	清家ら <sup>7)</sup>	1984	14：	男	ND	ND	+
46	蝶野ら <sup>7)</sup>	1985	60：	女	クモ膜下出血	閉塞	+
47	桑山ら <sup>7)</sup>	1985	16：	男	片麻痺	閉塞	+
48	槌田ら <sup>7)</sup>	1985	11：	男	意識障害、片麻痺	狭窄	+
49	和田ら <sup>7)</sup>	1985	41：	女	頭痛、嘔吐	閉塞	+
50	神山ら <sup>13)</sup>	1985	56：	女	bruit	動静脈瘻	ND
51	不破ら <sup>7)</sup>	1986	8：	女	痙攣、片麻痺	閉塞	+

52			1 :	男	意識障害、片麻痺	狭窄	+
53	Gracia ら <sup>14)</sup>	1986	33 :	女	ND	ND	+
54	興村ら <sup>7)</sup>	1987	9 :	女	片麻痺	閉塞	+
55	窪倉ら <sup>15)</sup>	1987	38 :	女	bruit、神経根障害	動静脈瘻	ND
56	Adams ら <sup>16)</sup>	1987	4 :	女	片麻痺		+
57	荒木ら <sup>17)</sup>	1988	33 :	男	片麻痺	動静脈瘻	ND
58	小田ら <sup>18)</sup>	1988	41 :	女	片麻痺、嚥下障害	動静脈瘻	ND
59	Sobata ら <sup>7)</sup>	1988	28 :	女	頸部腫瘍	閉塞	+
60	唐ら <sup>7)</sup>	1989	2 :	男	痙攣	閉塞	+
61	Franke ら <sup>19)</sup>	1989	18 :	女	聴力障害	動脈瘤	-
62	渡辺ら <sup>20)</sup>	1990	3 :	女	痙攣	ND	+
63	Muhonen ら <sup>21)</sup>	1991	52 :	女	頸部腫瘍	動脈瘤	-
64	Woody ら <sup>22)</sup>	1992	0 : 8	女	痙攣	閉塞	+
65	井上ら <sup>23)</sup>	1993	1 : 7	男	眼窩内腫瘍	狭窄	+
66	Terada ら <sup>24)</sup>	1993	40 :	女	眩暈、嘔吐	動静脈瘻	ND
67	河村ら <sup>25)</sup>	1994	2 :	女	脳虚血発作		+
68			2 : 7	男	脳虚血発作		+
69			6 :	女	脳虚血発作		+
70			28 :	女	脳内出血		+
71			42 :	女	脳内出血		+
72			57 :	女	片麻痺	狭窄	+
73	佐々木ら <sup>26)</sup>	1995	55 :	男	意識障害	狭窄	+
74	Barrale <sup>27)</sup>	1996	6 :	男	片麻痺	閉塞	+
75	姉川ら <sup>28)</sup>	1997	54 :	女	脊髄障害	動静脈瘻	+
76	Horikawa ら <sup>29)</sup>	1997	2 : 6	男	意識消失、痙攣	狭窄	+
77	Charuvaniij ら <sup>30)</sup>	1997	2 : 8	男	痙攣	閉塞	+
78	本症例	1998	4 : 7	男	片麻痺	狭窄、閉塞	+

ND: 記載なし, \*: mottling and irregularity of left MCA.

動脈輪閉塞症の解明の一助となると考える。

本研究の一部は、平成 10 年度厚生省特定疾患ウイリス動脈輪閉塞症調査研究委託費によって行われた。

#### 文 献

- 1) 井上 亮, 松島俊夫, 藤井清孝: 小児モヤモヤ病類似症例の検討. 脳神経外科 21: 59-65, 1993
- 2) 北村勝俊: 片側性ウイリス動脈輪閉塞症例についての検討. 厚生省特定疾患ウイリス動脈輪閉塞症調査研究班 昭和 60 年度研究班報告書: 12, 1986
- 3) Reubi F: Neurofibromatose et lesions vasculaires. Schweiz Med Wochenshr 175: 463-465, 1945
- 4) 東健一郎, 松木 清: 顔面の変形と頭蓋骨および内頸動脈の形成不全を伴った von Recklinghausen 病の 1 異型. 臨神経 9: 248-253, 1969
- 5) Hilal SK, Solomon GE, Gold AP et al: Primary cerebral arterial occlusive disease in children. Neuroradiology 99: 87-84, 1971
- 6) 細田泰弘: いわゆる“特発性ウイリス動脈輪閉塞

症”(脳血管“Moyamoya 病”)の病理学的検討. 脳と神経 26: 471-481, 1974

- 7) 金井信子: Willis 動脈輪閉塞症の臨床遺伝学的検討. 東女医大誌 62: 162-200, 1992
- 8) 川崎嶺夫, 三浦直久, 小林直紀ほか: 神経線維腫症を合併した spontaneous extradural vertebral AVM. 脳外 5: 877-882, 1977
- 9) Schubiger O, Yasargil MG: Extracranial vertebral aneurysm with neurofibromatosis. Neuroradiology 15: 171-173, 1978
- 10) Latchaw RE, Harris RD, Chou SN et al: Combined embolization and operation in the treatment of cervical arteriovenous malformation. Neurosurgery 6: 131-137, 1980
- 11) Deans WR, Bloch S, Leibrock L et al: Arteriovenous fistula in patients with neurofibromatosis. Radiology 114: 103-107, 1982
- 12) 村田高穂, 有澤雅彦, 織田祥史ほか: 一側の拍動性眼球突出を主訴とする neurofibromatosis に合併した頸部動静脈奇形の 1 例. 神経外科 23: 807-813, 1983

- 13) 神山和世, 遠藤俊郎, 堀江幸男ほか: 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
- 14) Gracia CM, Bittencourt PCT, Mazer S et al: Neurofibromatosis with Moya-Moya disease: report of one case. ARQ. Neuro-Psiquiatria (SAO PAULO) 44: 395-400, 1986
- 15) 窪倉孝道, 山王直子, 小山誠剛ほか: 頭蓋外椎骨動静脈瘻を伴う神経線維腫症の一例. 神経外科 27: 1173-1179, 1987
- 16) Adams RJ, Hartlage PL, Smith WB: MR imaging of moyamoya in neurofibromatosis. AJNR 8: 178-179, 1987
- 17) 荒木徳一, 伊勢紀久, 武田久雄ほか: 神経線維腫症に合併した頸部硬膜外動静脈奇形の 1 例. 整形外科と災外 31: 743-746, 1988
- 18) 小田光義, 隈元一仁, 白石 稔ほか: Neurofibromatosis に合併した頸椎動静脈奇形 (瘻) の一例. 整災害 36: 763-767, 1988
- 19) Franke 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
- 20) 渡辺喜代子: 内頸動脈狭窄およびモヤモヤ現象を合併した von Recklinghausen 病小児 2 例. 日小児会誌 94: 1490, 1990
- 21) Muhonen MG, Godersky JC, VanGilder JC: Cerebral aneurysms associated with neurofibromatosis. Surg Neurol 36: 470-475, 1991
- 22) Woody RC, Perrot LJ, Beck SA: Neurofibromatosis cerebral vasculopathy in an infant: clinical, neuroradiographic, and neuropathologic studies. Pediatr Pathol 12: 613-619, 1992
- 23) 井上 亨, 松島俊夫, 藤井清孝ほか: 小児モヤモヤ類似症例の検討. 脳外 21: 59-65, 1993
- 24) Terada T, Nakamura Y, Hayashi S et al: Complex occipital arteriovenous fistula associated with neurofibromatosis treated by embolization and surgery. Surg Neurol 40: 245-250, 1993
- 25) 河村幸佐, 城野昌義, 桂木 誠ほか: 多発性脳動脈閉塞およびモヤモヤ現象, 脊椎低形成を合併した neurofibromatosis の 1 例. 脳神経 46: 1163-1168, 1994
- 26) 佐々木順孝, 三浦俊一, 大石 光ほか: 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
- 27) Barrall JL, Summers CG: Ocular ischemic syndrome in a child with moyamoya disease and neurofibromatosis. Survey Ophthalmol 40: 500-504, 1996
- 28) 姉川繁敬, 林 隆士, 鳥隆一郎ほか: 動静脈瘻により四肢麻痺をきたした neurofibromatosis. 脳外 25: 373-378, 1997
- 29) Horikawa M, Utunomiya H, Seki H et al: Case of von Recklinghausen disease associated with cerebral infarction. J Neurol 12: 144-146, 1997
- 30) Charuvani A, Laothamatas J, Torchurus K et al: Moyamoya disease and protein S deficiency: a case report. Pediatr Neurol 17: 171-173, 1997
- 31) Park VM, Pivnick EK: Neurofibromatosis type 1 (NF-1): a protein truncation assay yielding identification of mutation in 73% of patients. J Med Genet 35: 813-820, 1998
- 32) Xu G, O'Connell P, Viskochil D et al: The Neurofibromatosis type 1 gene encode a protein related to GAP. Cell 62: 599-608, 1990