

## 症例報告

## 頭蓋内海綿状血管腫を伴った伊藤白斑の1例

東京女子医科大学 医学部 小児科学 (主任:大澤真木子教授)

\*小児神経学研究所

ヤサキ エリコ ヒノ なおみ サカウチ マサコ フナツカ マコト  
 矢崎 枝里子・日野 なおみ・坂内 優子・舟塚 真  
 ハヤシ キタミ オオサワ マキコ フクヤマ ユキオ  
 林 北見・大澤真木子・福山 幸夫\*

(受付 平成12年2月16日)

## 緒言

伊藤白斑は1951年に伊藤実<sup>1)</sup>により初めて報告された神経皮膚症候群である。伊藤白斑は神経線維腫症1型、結節性硬化症に次いで3番目に多いとされる神経皮膚症候群である。線状、帯状、斑状の皮膚白斑を特徴とし、これに加え中枢神経異常、眼異常、毛髪異常、外表奇形、骨格の異常などを合併する。また半数に染色体異常を合併し、白斑の発生機序との関連も明らかとなってきた。

頭部MRIにおいても白質病変、細胞遊走障害、脳腫瘍など様々な報告があるが脳血管奇形の報告は希である。今回我々は頭部海綿状血管腫を合併した伊藤白斑の1例を経験したので報告する。

## 症例

症例:5歳女児。

主訴:けいれん重積の既往、全身の白斑。

家族歴:兄に熱性けいれんの既往がある。

既往歴:在胎35週2,180gで出生した。呼吸窮迫症候群のため10日間の人工呼吸管理を要した。

発達歴:独り立ち1歳2カ月、歩行1歳4カ月、発語1歳半、2語文5歳と発達遅滞を認めた。

現病歴:生下時より全身に白斑を認めていた。1歳4カ月時、無熱時に全身性强直間代性けいれんを40分間認め近医を受診した。頭部CT、脳波、

髄液検査を施行されたが異常は認めなかった。バルプロ酸の内服を開始したが1年に1~2回の頻度で同様のけいれん重積症を認め、抗てんかん薬をゾニサミド、カルバマゼピンに変更したが頻度は変わらなかった。精査目的で入院となった。

現症:身長104.5cm(-0.90SD)、体重16.4kg(-0.71SD)、頭囲48.0cm(-1.43SD)、胸囲55.5cm(+0.39SD)、毛髪はやや縮れており両眼開離、鼻根部平低化を認める。眼球、口腔、歯牙の異常はない。心雑音はなく胸腹部所見、骨格に異常は認めない。体幹、上肢、下肢に線状、帯状、斑状の脱色素斑を認めた(図1)。これらの脱色素斑はBlaschko線に沿って2分節以上に渡って認められた。IQ=53と精神遅滞を認めたが運動、知覚および発汗など自律神経系の異常は認めなかった。

検査所見:乳酸、ピルビン酸、尿中有機酸分析を含め血液、尿、髄液検査は正常であった。脳波、ABR、心エコー、眼底所見にも異常は認めなかった。

染色体分析において100個の細胞を分析の結果、5種類の核型モザイクを呈した。14番染色体は1本であり、大小2種類の環状染色体と微少マーカー染色体を認めた(図2)。

頭部CTでは石灰化などの異常は認めなかつ

Eriko YASAKI, Naomi HINO, Masako SAKAUCHI, Makoto FUNATSUKA, Kitami HAYASHI, Makiko OSAWA and Yukio FUKUYAMA [Department of Pediatrics (Director: Prof. Makiko OSAWA), Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, \*Child Neurology Institute]: Hypomelanosis of Ito associated with cerebral cavernous hemangioma

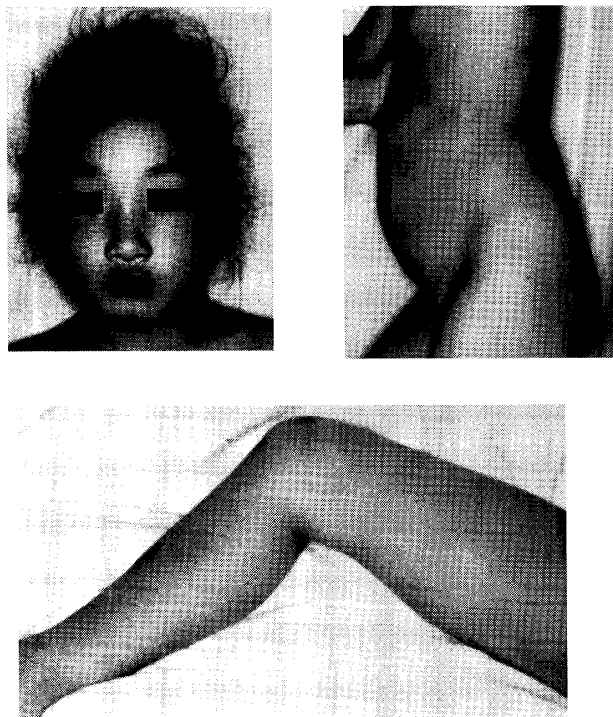


図1 身体所見

た。頭部 MRI において左前頭部に長径約 1cm の T1 強調像で等信号、T2 強調像で内部は等信号、周囲は低信号を示す病変を認め、これらの所見より海綿状血管腫と診断した (図 3)。

特徴的な皮膚色素異常、神経症状、染色体モザイクを呈したことから、頭蓋内海綿状血管腫を合併した伊藤白斑と診断した。

### 考 察

伊藤白斑に合致する症例の報告は多数あるが、皮膚症状以外の合併症状は多様である<sup>23)</sup>。1992 年には Ruiz-Maldonado ら<sup>3)</sup>は 41 例の伊藤白斑の症例をまとめ、表に示すような診断基準を提唱している。

神経症状は 80~100% に認め、けいれん、精神運動発達障害、脳波異常、小頭症、大頭症、筋緊張低下などである<sup>4)</sup>。特にけいれんは乳児期早期から発症し難治性のものが多く発作型は様々である。精神発達は正常のこともあるが IQ50~75 程度の中等度遅滞を多く認めるとされている<sup>2)~4)</sup>。その他、骨格系の異常 (合指症、多指症、側わん症、低身長など)、頭部顔面の異常 (多毛症、脱毛症、耳介変形、両眼開離、小眼球、虹彩欠損、口

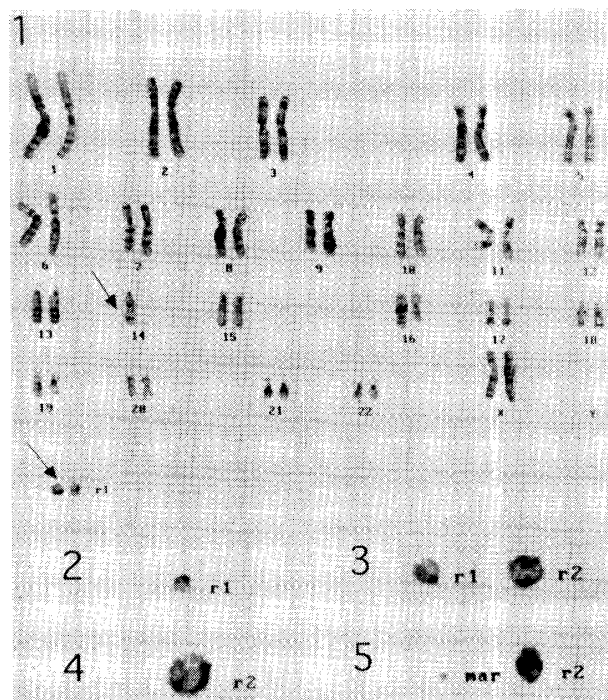


図2 染色体検査

5 種類の核型モザイクを呈した。1: 47, XX, -14, +r1 × 2 (84 個), 2: 47, XX, -14, +r1, +r2 (5 個), 3: 46, XX, -14, +r1 (9 個), 4: 46, XX, -14, +r2 (1 個), 5: 47, XX, -14, +r2, +mar (1 個)。

唇、口蓋裂など)、心奇形、腎奇形などの報告がある。

本症例では、けいれん、精神遅滞、両眼開離を認めたがその他の骨格系の異常や心奇形は認めなかった。

伊藤白斑の病因として 1985 年に Miller ら<sup>5)</sup>によって 2 番と 8 番染色体の転座が初めて報告され、その後、欠失、逆位、転座、環状染色体、マーカー染色体、3 倍体などによる染色体モザイクが多く報告されるようになった<sup>6)~8)</sup>。また Correa-Cerro ら<sup>9)</sup>は伊藤白斑における染色体異常を、様々なモザイクを呈する群と X 染色体と常染色体との均衡型転座を呈する群の 2 つに大別している。

皮膚色素異常の発生機序として、染色体モザイクによって色素形成能の異なる 2 種類以上の細胞群が発生初期に生じ、各々が Blaschko 線に沿って分布したためと考えられるようになった<sup>10)</sup>。モザイクを呈さない群における色素異常の機序は functional Xp disomy によるという報告もある<sup>9)</sup>。

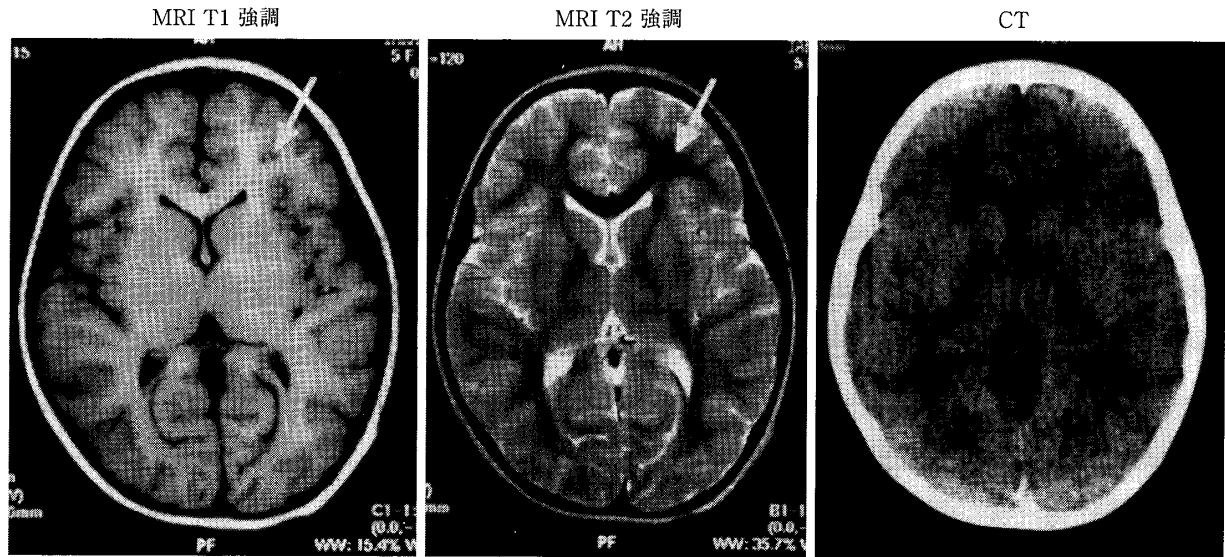


図3 画像所見

頭部MRIにおいて左前頭部にT1強調像で等信号、T2強調像で内部は等信号、周囲は低信号を示す病変(矢印)を認めた。CTでは異常は認められなかった。

表 伊藤白斑の診断基準(Ruiz-Maldonadoら 1992<sup>3)</sup>)

1. 必須症状	・先天性または生後まもなく生じた家族性のない皮膚の2分節以上に及ぶ斑状、帯状の白斑
2. 大症状	・1個以上の神経症状 ・1個以上の筋、骨格症状
3. 小症状	・2個以上の神経、筋、骨格以外の先天異常 ・染色体異常
確定診断	・必須症状+1個以上の大症状 ・必須症状+2個以上の小症状
疑信	・必須症状のみ ・必須症状+1個の小症状

そのため、現在では伊藤白斑は単一の独立した疾患ではなく、多様な染色体異常に基づく症候群であり、pigmentary dysplasiaとして総称することが提案されている<sup>7)</sup>。

伊藤白斑においては様々なMRI異常所見の報告がある。Ruggieriら<sup>11)</sup>は13例の伊藤白斑の7例に脳室周囲や皮質下白質の異常を認め、特に頭頂葉の異常が多いと報告した。髄鞘形成不全、脳萎縮の報告もある<sup>12)</sup>。脳形成障害として、滑脳症、多小脳回などの脳回形成異常や異所性灰白質、片側巨脳症、また孔脳症などが報告されている<sup>12)~15)</sup>。神経細胞とメラノサイトの発生はともに外胚葉由来であり発生時期は胎生3~5カ月である。この同時期に細胞遊走に何らかの障害を生じ脳と皮膚の

病変が出現してくると考えられている<sup>14)~16)</sup>。その他、脈絡叢乳頭腫、奇形腫などの脳腫瘍、神経芽細胞腫との合併の報告もある<sup>12)17)</sup>。

脳血管障害との合併はもやもや病と脳動静脈奇形の2例のみ<sup>18)19)</sup>であり、本症例に認めた海綿状血管腫は過去の文献では報告がなかった。血管の発生は中胚葉由来であり、神経皮膚症候群の基本的な病変である神経細胞、皮膚細胞とは由来が異なるが、伊藤白斑では骨格系の異常を合併することもあり、多系統の胚葉由来の異常をきたすと推定される。

海綿状血管腫に関して発生機序は不明であるが、家族性に認められている例も多く常染色体優性遺伝によるといわれていた。近年、家族性海綿状血管腫において染色体7qに連鎖する家系が報告され、遺伝子解析が進んでいる。

伊藤白斑も染色体異常に起因することから、これらの2つの症候が共通の病因から派生している可能性も示唆された<sup>20)~22)</sup>。

## 結 論

頭蓋内海綿状血管腫を合併した伊藤白斑の1例を報告した。皮膚所見、その他の症状は過去の報告と一致したが、文献上、伊藤白斑に海綿状血管腫を合併した報告はみられなかった。その他の脳

血管の報告は2例認めた。脳血管異常の発生機序は不明であるが、今後の症例の蓄積により伊藤白斑における神経症状以外の合併症における機序の解明が期待される。

#### 文 献

- 1) **Ito M**: Studies of melanin XI. Incontinentia pigmenti achromians: a singular case of nervus depigmentosus systematicus bilateralis. *Tohoku J Exp Med* **55** (Suppl): 57-59, 1952
- 2) **Pascual-Castroviejo I, Roche C, Martinetz-Berrmejo A et al**: Hypomelanosis of Ito. A study of 76 infantile cases. *Brain Develop* **20**: 36-43, 1998
- 3) **Ruiz-Maldonado R, Toussaint S, Tamayo L et al**: Hypomelanosis of Ito: Diagnosis criteria and report of 41 cases. *Pediatr Dermatol* **9**: 1-10, 1992
- 4) **原美智子**: 伊藤白斑. *小児臨* **41**: 1202-1209, 1988
- 5) **Miller CA, Davis PW**: Hypomelanosis of Ito: Association with a chromosomal abnormality. *Neurology* **35**: 607-610, 1985
- 6) **Ritter CL, Steele MW, Wenger SL et al**: Chromosome mosaicism in hypomelanosis of Ito. *Am J Med Genet* **35**: 14-17, 1990
- 7) **Flannery DB**: Pigmentary dysplasias, hypomelanosis of Ito, and genetic mosaicism. *Am J Med Genet* **35**: 18-21, 1990
- 8) **Thomas IT, Frias JL, Cantu ES et al**: Association of pigmentary anomalies with chromosomal and genetic mosaicism and chimerism. *Am J Hum Genet* **45**: 193-205, 1989
- 9) **Correa-Cerro LS, Rivera H, Vasquez AI et al**: Functional Xp disomy and de novo t(X; 13)(q10; q10) in a girl with hypomelanosis of Ito. *J Med Genet* **34**: 161-163, 1997
- 10) **Happle R**: Mosaicism in human skin. *Arch Dermatol* **29**: 1460-1470, 1993
- 11) **Ruggieri M, Tigano G, Mazzone D et al**: Involvement of the white matter in hypomelanosis of Ito (incontinentia pigmenti achromiens). *Neurology* **46**: 485-492, 1996
- 12) **Steiner J, Adamsbaum C, Desguerres I et al**: Hypomelanosis of Ito and brain abnormalities: MRI findings and literature review. *Pediatr Radiol* **26**: 763-768, 1996
- 13) **Malherbe V, Pariente D, Tardieu M et al**: Central nervous system lesions in hypomelanosis of Ito: an MRI and pathological study. *J Neurol* **240**: 302-304, 1993
- 14) **田川哲三, 大谷和正, 二木康之ほか**: 片側巨脳症を伴った hypomelanosis of Ito の1例. *脳と発達* **26**: 518-521, 1994
- 15) **Tagawa T, Futatugi Y, Arai H et al**: Hypomelanosis of Ito associated with hemimegalencephaly: a clinicopathological study. *Pediatr Neurol* **17**: 180-184, 1997
- 16) **Fryburg JS, Lin KJ, Matumoto J**: Abnormal head MRI in a neurologically normal body with hypomelanosis of Ito. *Am J Med Genet* **66**: 200-203, 1996
- 17) **Ogura E, Aihara T, Shimanuki Y et al**: Hypomelanosis of Ito associated with neuroblastoma. *Pediatr Radiol* **26**(4): 273-275, 1996
- 18) **Urgelles E, Pascual-Castroviejo I, Roche C et al**: Arteriovenous malformation in hypomelanosis of Ito. *Brain Develop* **18**: 78-80, 1996
- 19) **Echene BP, Leboucq N, Humbertclaude V et al**: Ito hypomelanosis and Moyamoya disease. *Pediatr Neurol* **13**: 169-171, 1995
- 20) **Gunel M, Awad IA, Finberg K et al**: A founder mutation type of cerebral cavernous malformation in hispanic americans. *N Engl J Med* **334**: 946-951, 1996
- 21) **Gil-Nagel A, Dubovsky J, Wilcox KJ et al**: Familial cerebral cavernous angioma: a gene localized to a 15-cM interval on chromosome 7q. *Ann Neurol* **39**: 807-810, 1996
- 22) **Polymeropoulos MH, Hurko O, Hsu F et al**: Linkage of the locus for cerebral cavernous hemangiomas to human chromosome 7q in four families of Mexican-American descent. *Neurology* **48**: 752-757, 1997