

281 クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群

○ 概要

1. 概要

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は四肢のうち一肢又はそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形に、片側肥大症を伴った疾患である。

脈管奇形は胎生期における脈管形成の異常であり、病変内に単一あるいは複数の脈管成分を有し、拡張・蛇行又は集簇した異常脈管の増生を伴う疾患である。血管腫・脈管奇形の国際学会である ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) が提唱する ISSVA 分類では、軟部・体表の脈管奇形の単純型の中には静脈奇形、動静脈奇形(瘻)、リンパ管奇形、毛細血管奇形が含まれ、混合型脈管奇形(混合型血管奇形)はこれらの組み合わせである。脈管奇形は自然退縮することなく進行し、疼痛や潰瘍、患肢の成長異常、機能障害、整容上の問題等により長期にわたり患者の QOL を損なうことがある。脈管奇形には、単一組織内で辺縁明瞭に限局する病変や、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布する病変など様々な病変があるが、前者と後者では病態や治療法が異なる。

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群は、古典的には、四肢の片側肥大、皮膚毛細血管奇形、二次性静脈瘤、を三徴とするが、近年は低流速型脈管奇形(静脈奇形、毛細血管奇形、リンパ管奇形)を主とするものをクリッペル・トレノネー症候群、高流速病変(動静脈奇形)を主とするものをパークスウェーバー症候群と分ける場合がある。しかし、クリッペル・トレノネー症候群とパークスウェーバー症候群を厳密に区分することは特に小児例では困難であり、本対象疾病としてはクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群とする。

本症候群の脈管奇形病変と片側肥大は生下時から幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症を来す。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性の傾向にあり、凝固系や血行動態にも影響を及ぼし、感染、出血や心不全などにより致死的な病態に至ることもある。

病的過成長に対する根治的治療法は無く、骨軟部組織の肥大・過剰発育に対しては、下肢補高装具や外科的矯正手術(骨端線成長抑制術、骨延長術)や、病変切除などの減量手術などが行なわれる。脈管奇形に対してはその構成脈管により治療は異なる。弾性ストッキングによる圧迫、切除手術、硬化療法・塞栓術などが用いられるが、本症候群の巨大脈管奇形病変はこれらの治療に抵抗性であることが多く、生涯にわたる継続的管理を要する。

2. 原因

脈管奇形は先天性であり、胎生期における脈管形成異常により生じた病変と考えられている。原因は明らかでないが、その一部として遺伝子変異が発見され、遺伝子治療や分子標的創薬の可能性が模索されている。病的過成長の原因も不明で、骨軟部組織の内在的(先天的)要因によるのか、脈管奇形による二次的変化なのかも不明である。

3. 症状

四肢のうち一肢又はそれ以上のほぼ全体にわたる混合型脈管奇形と片側肥大が生下時ないしは幼児期に気づかれ、加齢・成長に伴って増悪する。片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することもある。脚長差が高度になると跛行や代償性脊椎側彎症を来す。疼痛、腫脹、潰瘍、発熱、感染、出血、変色など、各脈管奇形の症状を呈する。本症候群の脈管奇形は、多臓器にまたがり辺縁不明瞭でびまん性に分布し難治性であり、感染や出血を頻繁に来す。低流速型では多くの場合で血液凝固能低下を来し、高流速型では血行動態にも影響を及ぼして心不全などによる致死的な病態に至りやすい。

4. 治療法

病的過成長に対する根治的治療法は無く、骨軟部組織の過剰発育に対しては、下肢補高装具や外科的矯正手術(骨端線成長抑制術、骨延長術)が行われるが、治療の適応や時期などについては一定の見解がない。軟部組織の肥大については病変切除などの減量手術などが行なわれるが、病変はび慢性であり、完全切除は不可能である。脈管奇形に対してはその構成脈管により治療は異なる。弾性ストッキングによる圧迫、切除手術、硬化療法・塞栓術、レーザー照射などが用いられるが、本症候群の巨大脈管奇形病変はこれらの治療に抵抗性であることが多く、感染・出血などに対する対症療法を含めて生涯にわたる継続的管理を要する。

5. 予後

一般に成長と共に病変は増大する傾向にあり、時間経過に伴い成人後も進行する。塞栓術・硬化療法、切除術により、症状が改善することもあるが、治癒することは稀である。本疾患では病変が一肢全体に及ぶため、治療が困難で四肢などの機能・形態異常が進行し、社会的自立が困難となる。皮膚潰瘍は難治性であり、感染を繰り返す場合、動脈性出血を認める場合は致死的となる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約 3,000 人
2. 発病の機構
不明(脈管の発生異常と考えられている。)
3. 効果的な治療方法
未確立(硬化療法、塞栓術、切除術、骨端線成長抑制術、骨延長術などが行われることがあるが、多くの症例で根本的治療はなく、対症療法が主である。)
4. 長期の療養
必要(完治しないため、永続的な診療が必要である。)
5. 診断基準
あり(研究班作成。日本形成外科学会、日本 IVR 学会承認。)
6. 重症度分類
 - ①、②のいずれかを満たすものを対象とする。
 - ① modified Rankin Scale (mRS)を用いて、3以上。
 - ② 出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上。

○ 情報提供元

「難治性血管腫・血管奇形・リンパ管腫・リンパ管腫症および関連疾患についての調査研究班」
研究代表者 聖マリアンナ医科大学放射線医学講座 病院教授 三村秀文

<診断基準>

クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群の診断は、(I)脈管奇形診断基準に加えて、後述する(II)細分類診断基準にてクリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群と診断されたものを対象とする。鑑別疾患は除外する。

(I)脈管奇形(血管奇形及びリンパ管奇形)診断基準

軟部・体表などの血管あるいはリンパ管の異常な拡張・吻合・集簇など、構造の異常から成る病変で、理学的所見、画像診断あるいは病理組織にてこれを認めるもの。

本疾患には静脈奇形(海綿状血管腫)、動静脈奇形、リンパ管奇形(リンパ管腫)、リンパ管腫症・ゴーハム病、毛細血管奇形(単純性血管腫・ポートワイン母斑)及び混合型脈管奇形(混合型血管奇形)が含まれる。

鑑別診断

1. 血管あるいはリンパ管を構成する細胞等に腫瘍性の増殖がある疾患
例)乳児血管腫(イチゴ状血管腫)、血管肉腫など
2. 明らかな後天性病変
例)一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫、外傷性・医原性動静脈瘻、動脈瘤など

(II)細分類

③クリッペル・トレノネー・ウェーバー症候群診断基準

四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形と片側肥大症を合併するもの。

必須所見

1. 四肢のうち少なくとも一肢のほぼ全域にわたる混合型脈管奇形。
2. 混合型脈管奇形の同肢又は対側肢の骨軟部組織の片側肥大症。
3. 皮膚の毛細血管奇形のみが明瞭で、深部の脈管奇形が検査(画像又は病理)上不明であるものは除外。
4. 深部の脈管奇形により四肢が単純に太くなっているものは対象から除外。
5. 明らかな後天性病変(一次性静脈瘤、二次性リンパ浮腫)は対象から除外。

参考事項

1. 毛細血管奇形、静脈の異常(二次性静脈瘤を含む)、一肢の骨・軟部組織の片側肥大が古典的三徴であるが、静脈異常は小児期には明らかでないことが多い。
2. 片側肥大はほとんどが脈管奇形と同側に生じるが、まれに対側に生じる。
3. 合指(趾)症や巨指(趾)症などの指趾形成異常を合併することがある。
4. 混合型脈管奇形とは、静脈奇形、動静脈奇形、リンパ管奇形、毛細血管奇形の2つ以上の脈管奇形が同一部位に混在合併するもの。
5. 動静脈奇形の診断は四肢巨大動静脈奇形診断基準参照。
6. 静脈奇形の診断は以下により得られる。

画像検査上病変を確認することは必須である。1の画像検査所見のみでは質的診断が困難な場合、2あるいは3を加えて診断される。

1. 画像検査所見

超音波検査、MRI 検査、血管造影検査(直接穿刺造影あるいは静脈造影)、造影 CT のいずれかで、拡張又は集簇した分葉状、海綿状あるいは静脈瘤状の静脈性血管腔を有する病変を認める。内部に

緩徐な血流がみられる。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

2. 理学的所見

腫瘤状あるいは静脈瘤状であり、表在性病変であれば青色の色調である。圧迫にて虚脱する。四肢病変は下垂あるいは駆血にて膨満し、拳上あるいは駆血解除により虚脱する。血栓形成の強い症例などでは膨満や虚脱の徴候が乏しい場合がある。

3. 病理所見

拡張した血管の集簇がみられ、血管の壁には弾性線維が認められる。平滑筋が存在するが壁の一部で確認できないことも多い。成熟した血管内皮が内側を覆う。内部に血栓や石灰化を伴うことがある。

7. リンパ管奇形の診断は以下により得られる。

生下時から存在し、以下の1、2、3、4の全ての所見を認め、かつ5の(a)、(b)又は(c)を満たす病変。

1. 理学的所見

圧迫により変形するが縮小しない腫瘤性病変を認める。

2. 画像所見

超音波検査、CT、MRI等で、病変内に大小様々な1つ以上の嚢胞様成分が集簇性もしくは散在性に存在する腫瘤性病変として認められる。嚢胞内部の血流は認めない。

3. 嚢胞内容液所見

リンパ(液)として矛盾がない。

4. 除外事項

奇形腫、静脈奇形(海綿状血管腫)、被角血管腫、他の水疱性・嚢胞性疾患等が否定されること

5. 補助所見

(a)理学的所見

- ・深部にあり外観上明らかでないことがある。
- ・皮膚や粘膜では丘疹・結節となり、集簇しカエルの卵状を呈することがあり、ダーモスコピーにより嚢胞性病変を認める。
- ・経過中病変の膨らみや硬度は増減することがある。
- ・感染や内出血により急激な腫脹や疼痛を来すことがある。
- ・病変内に毛細血管や静脈の異常拡張を認めることがある。

(b)病理学的所見

肉眼的には、水様ないし乳汁様内容液を有し、多嚢胞状又は海綿状断面を呈する病変。組織学的には、リンパ管内皮によって裏打ちされた大小さまざまな嚢胞状もしくは不規則に拡張したリンパ管組織よりなる。腫瘍性の増殖を示す細胞を認めない。

(c)嚢胞内容液所見

嚢胞内に血液を混じることがある。

8. 毛細血管奇形とは、いわゆる赤あざであり、従来単純性血管腫、ポートワイン母斑などと呼ばれている病変。皮膚表在における毛細血管の先天性の増加、拡張を認め、自然消褪を認めないもの

<重症度分類>

①、②のいずれかを満たすものを対象とする。

① modified Rankin Scale (mRS) の評価スケールを用いて、3以上を対象とする。

| 日本版modified Rankin Scale (mRS) 判定基準書 | | |
|--------------------------------------|--|---|
| modified Rankin Scale | | 参考にすべき点 |
| 0 | まったく症候がない | 自覚症状及び他覚徴候がともにない状態である |
| 1 | 症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える | 自覚症状及び他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である |
| 2 | 軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える | 発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である |
| 3 | 中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える | 買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助を必要とするが、通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要としない状態である |
| 4 | 中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である | 通常歩行、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である |
| 5 | 重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする | 常に誰かの介助を必要とする状態である |
| 6 | 死亡 | |

日本脳卒中学会版

② 以下の出血、感染に関するそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが3以上を対象とする。

出血

1. ときおり出血するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば出血するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 出血の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって出血予防・止血が得られるもの。
4. 致死的な出血のリスクをもつもの、または、慢性出血性貧血のため月一回程度の輸血を定期的に必要とするもの。
5. 致死的な出血のリスクが非常に高いもの。

感染

1. ときおり感染を併発するが日常の務めや活動は行える。
2. しばしば感染を併発するが、自分の身の周りのことは医療的処置なしに行える。
3. 感染・蜂窩織炎の治療ため一年間に数回程度の医療的処置を必要とし、日常生活に制限を生じるが、治療によって感染症状の進行を抑制できるもの。
4. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクをもつもの。
5. 敗血症などの致死的な感染を合併するリスクが非常に高いもの。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。