

PHACES症候群 見過ごしていたかもしれない？

京都府立医科大学大学院医学研究科発達循環病態学
系井 利幸

本号の黒飛論文は本邦で最初と思われるPHACES症候群の1例報告である。診療現場では知っておくべき疾患と考えられるので、これまでの報告をもとに特徴をまとめてみた。

「PHACES」とは、1993年のReeseらの19例の報告後¹⁾、同じグループのFriedenらが大きな顔面血管腫に動脈、中枢神経、眼の異常を合併する疾患群43例をもとに、Posterior fossa malformation, Hemangioma, Arterial abnormality, Cardiac defect, Eye abnormalityの主要5症状の頭文字を冠して1996年に発表した症候群である²⁾。さらに、胸骨裂あるいは臍上皮膚線条(Sternal cleft/supra-umbilical abdominal raphe)を合併する場合は“PHACES”と表現することを提唱した。

最初に顔面の血管腫と脳血管異常の関連に注目したのはスペインのPascual-Castroviejoで1978年のNeuroradiologyに報告された³⁾。後に彼らは、Friedenらの発表と同年同月(1996年3月)に血管腫、中枢神経異常に血管異常あるいは心疾患を合併する17症例を発表し“cutaneous hemangioma-vascular complex syndrome”と呼ぶことを提唱したが⁴⁾、症候群の全体像が分かりやすいためか、通常“PHACE”の頭文字病名が使用されている。一方、スペインでは当該疾患群をPascual-Castroviejo syndrome type IIと呼称しており^{5, 6)}、あるスペイン語論文には、「英語論文では類似疾患を“PHACE”と表記する」とわざわざ注釈をつけ、スペインの小児神経科医の先見性を強調している⁵⁾。

Friedenらの報告以降、同じグループのMetryらによる自検例を含めた130例の検討⁷⁾、Bhattacharyaらの8例報告などが続き⁸⁾、本症候群例の蓄積がなされている⁹⁻¹¹⁾。PHACE(S)症候群に認められる異常は「万華鏡」のように多彩で(Table 1)、1疾患の中に非増殖性奇形(大動脈縮窄, Dandy-Walker)と増殖性徴候(血管腫, 動脈瘤, 閉塞性病変)が

Table 1 Dysmorphic features of PHACES syndrome

Structural brain anomaly (Posterior cranial fossa)	Dandy-Walker malformation Hypoplasia or agenesis Cerebellum or cerebellar vermis, corpus callosum Septum pellucidum Arachnoid cyst
Hemangiomas	Large plaque-like multiple dermatomes Orbital extension Small focal or none
Arterial malformations	Aneurysmal dilatation Hypoplasia/agenesis Internal carotid, vertebral Anomalous branches Middle cerebral, subclavian, internal carotid Dysplasia Ophthalmic, middle cerebral Persistent trigeminal artery
Arterial stenosis	Occlusion intracranial arteries, progressive disease, collateral vessels, infarct
Heart and aorta	Coarctation, atresia of aortic arch, double aortic arch, right-sided arch, PDA, VSD, ASD, PS, cor triatrium, TA, PAPVR, TOF
Eye	Choroidal hemangioma, cryptophthalmos, glaucoma, squint, optic nerve hypoplasia, congenital cataracts, Horner syndrome
Sternum	Clefting, supraumbilical raphe, sternal pit or scar, ectopia cordis, abdominal cleft
Neurologic sequelae	Seizures, developmental delay, gait disturbance

混在する特殊な病態であるが、基本的には大きな顔頸部血管腫と後頭蓋窩異常を代表とする奇形症候群である。高率に女兒に発症することも特徴で、Y染色体が存在すると致死性である可能性も示唆される。心臓異常、血管異常はTable 1 に示した通り多彩で特徴はない⁷⁾。胸骨裂の部位はほとんどが上部であるが、過去の症例には全破裂例も含んでおり破裂の場所は考慮しなくてもよいようである。

本症候群で最も興味を持たれるのは、この疾患が「どのように「いつ」胎生期に成立するのか」という問題である。血管腫、後脳・脳動脈異常、胸骨異常など、広範ではあるが体幹の軸あるいは偏側にあることから、Opitzらが提唱した概念である「発生場(developmental field)」¹²⁾における異常が形成制御遺伝子内の過誤を誘発し多彩な奇形を発症させる可能性が述べられている(ちなみにOpitzもスペインの研究者⁷⁾、¹¹⁾。developmental fieldにおけるorganizerとして知られているのがzone of polarizing activity(ZPA)やapical ectodermal ridge(AER)であり、morphogenとして知られているのがsonic hedgehog(SHH)やfibroblast growth factor(FGFs)である。developmental fieldのmorphogenにより誘導される遺伝子のうち、各組織形成との関連からPHACES症候群の病因としてHOX遺伝子、Eph遺伝子、ephrin蛋白に対する異常が示唆されているが、PHACES症候群との関連に言及した報告は少ない⁷⁾。

Friedenらの胎児エコーの結果からすると胎生12週以前の問題と考えられる²⁾。血管腫と胸骨裂の発生時期はdevelopmental fieldの関係する胎生8~10週で¹²⁾、この時期に行われる絨毛膜生検後に血管腫発生の頻度が高まることが知られていることから、巨大顔面血管腫の発生は胎生8~10週の問題であることがかなり有力視されている。一方、Pascual-Castroviejoらは脳血管の発生時期から胎生7~8週の問題と考えている。Dandy-Walker症候群の発生は、小脳虫部の発生に一致すると考えると胎生5~15週の間でありいまだに不明であるが、後頭蓋窩とその合併奇形は胎生4~6週に催奇形因子が作用したと考えられている。胎児頸動脈につながる第一大動脈弓からの三叉動脈(trigeminal artery)形成は胎生3.5週で、それに続く脳底動脈形成は胎生5~5.5週であることから、三叉動脈の遺残は胎生3.5~5.5週の短い期間で起こる⁴⁾。心臓の発生、特に心室中隔、房室管、動脈幹・円錐などの発生過程は胎生5週に集中し6週の終わりにはほぼ完成していること、大動脈弓から頸動脈、椎骨動脈に起因する奇形は胎生4~6週に起こると考えられていることから、PHACES症候群発生の時期は、脳神経、心臓と動脈系の異常を考慮した胎生3~5週の可能性もある。

先天性心疾患の大多数は、症状がない限り神経学的画像診断を施行されることはないため、軽微な皮膚病変や無症候性脳動脈異常に気付かれない場合があるに相違ない。逆に、顔面血管腫の患児で神経あるいは循環器の症状を呈していない場合も見過ごされる可能性が高い。筆者も本論文を拝見した直後に脳神経外科より小脳形成不全・水頭症に大きな顔面血管腫、同側の眼球異常を伴う乳児の術前スクリーニング紹介を受けたが、その症候群の存在を知らなかったら通常のスクリーニングを行い気に留めなかったであろう。最近の報告はいずれも、大きなプラーク様顔頸部血管腫を認めた場合、PHACES症候群を考慮したMRI/MRAと心エコーによるスクリーニングの必要性を述べている。逆に、心雑音など心疾患疑いで紹介された患児に、顔面・頸部の血管腫を認めたら、心臓精査に加え脳動脈異常、眼科領域、神経領域の精査をすべきであろう。

【参考文献】

- 1 Reese V, Frieden IJ, Paller AS, et al: Association of facial hemangiomas with Dandy-Walker and other posterior fossa malformations. *J Pediatr* 1993; 122: 379–384
- 2 Frieden IJ, Reese V, Cohen D: PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 1996; 132: 307–311
- 3 Pascual-Castroviejo I: Vascular and nonvascular intracranial malformation associated with external capillary hemangiomas. *Neuroradiology* 1978; 16: 82–84
- 4 Pascual-Castroviejo I, Viano J, Moreno F, et al: Hemangiomas of the head, neck, and chest with associated vascular and brain anomalies: A complex neurocutaneous syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996; 17: 461–471
- 5 Torres-Mohedas J, Verdu A, Vidal B, et al: Joint presentation of facial hemangioma, posterior fossa malformation, and carotid-vertebral hypoplasia (Pascual-Castroviejo syndrome II): Report of 2 new cases. *Rev Neurol* 2001; 32: 50–54
- 6 Rufo-Campos M, Riveros-Huckstadt P, Rodriguez-Criado G, et al: Another case of cerebro-facio-thoracic dysplasia (Pascual-Castroviejo syndrome). *Brain Dev* 2004; 26: 209–212
- 7 Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, et al: The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr* 2001; 139: 117–123
- 8 Bhattacharya JJ, Luo CB, Alvarez H, et al: PHACES syndrome: A review of eight previously unreported cases with late arterial occlusions. *Neuroradiology* 2004; 46: 227–233
- 9 Rossi A, Bava GL, Biancheri R, et al: Posterior fossa and arterial abnormalities in patients with facial capillary haemangioma: Presumed incomplete phenotypic expression of PHACES syndrome. *Neuroradiology* 2001; 43: 934–940
- 10 Poetke M, Frommelt T, Berlien HP: PHACE syndrome: New views on diagnostic criteria. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12: 366–374
- 11 Bronzetti G, Giardini A, Patrizi A, et al: Ipsilateral hemangioma and aortic arch anomalies in posterior fossa malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta, and cardiac defects and eye abnormalities (PHACE) anomaly: Report and review. *Pediatrics* 2004; 113: 412–415
- 12 Opitz JM, Gilbert EF: CNS anomalies and the midline as a “developmental field”. *Am J Med Genet* 1982; 12: 443–455