

脳血管の発生と疾患

小宮山 雅樹

はじめに

脳血管の発生の形態学的な研究は、20世紀半ばの Dorcas Hager Padget 女史(1906-1973)の論文以降は止まっている。それに代わり血管発生の分子生物学的な研究は、ますます盛んになっている。20世紀後半の神経放射線学の進歩に伴い、脳脊髄血管病変の理解や治療に、発生・進化学の知識は不可欠になってきた。そのような背景を念頭に、本稿では脳脊髄血管の発生とそれに関した疾患について扱う。脳脊髄血管の発生過程での解剖学的な血管構築において、最も安定した代表的な構築(univocal structure)ではないが、異常でもない extreme variation の構築を anomaly と呼び、いくつかの選択可能な構築の一つが選ばれる。このような場合には、臨床症状はないが、univocal な構造よりも血行力学的な余裕がなく、その変化に対応しきれない場合がある。また、症状を伴う血管構築を abnormality と呼び、何らかの因子(trigger)が血管の特定の部分(target)に、特定の時期(timing)に働く結果、種々の疾患(disorder)となる。脳脊髄血管を動脈系と静脈系(毛細血管・脳静脈・静脈洞)に分け、それぞれの anomaly と abnormality について総説する。

動脈系の anomaly と abnormality

動脈の anomaly には、① 無形成 aplasia/agenesis, 低形成 hypoplasia, rete formation, ② dysplasia (elongation, looping, kinking, ectasia, dilatation), ③ aberrant course, aberrant origin (branching), fenestration, ④ 遺残原始動脈 persistent embryonic artery がある。これらの動脈構築は基本的に無症状であり、病的(abnormality)ととらえるべきではない¹⁾。

1. 無形成 aplasia/agenesis,

低形成 hypoplasia, rete formation

無形成・低形成をみるとその血管が形成されなかったと考えがちであるが、実際には一度、形成された血管がその後、退縮

(regression)した場合もあり、その区別は困難である。例えば、前脊髄動脈を栄養する神経根髄質動脈 radiculomedullary artery は、その数は数本であるが、発生初期には神経根の全てのレベルで31対存在する。その後、数本が選択され、それ以外の神経根髄質動脈は退縮する。椎骨動脈は、発生学的には左右の intersegmental artery が頭尾方向に re-arrangement されて形成される硬膜外の動脈である。従って、それぞれの体節レベル間での無形成・低形成などがおこる可能性がある。椎骨動脈と異なり、内頸動脈は一見、解剖学的には segmental な構造はしていないが、発生学的には進化の過程を記憶した segment の連続と考えられ(segmental concept), その単一 segment や複数の segment の anomaly が認められることがある。その代表例が、内頸動脈の無形成・低形成である。これらと動脈硬化による内頸動脈の閉塞症や狭窄症との鑑別が重要である。側副路の形態や頸動脈管の狭小化の有無などで判断する(図1)。内頸動脈の無形成・低形成には必ず側副路の形成があり、基本的には症候性にはならないが、側副路の構築により hemodynamic stress のため、前交通動脈や脳底動脈先端部に動脈瘤が形成されることがある。このような動脈の anomaly をみた場合、それ自身は病的でないものの、将来的に病的になる可能性がある。側副路には Willis 動脈輪が使われる以外に、rete formation や後述の遺残原始動脈が

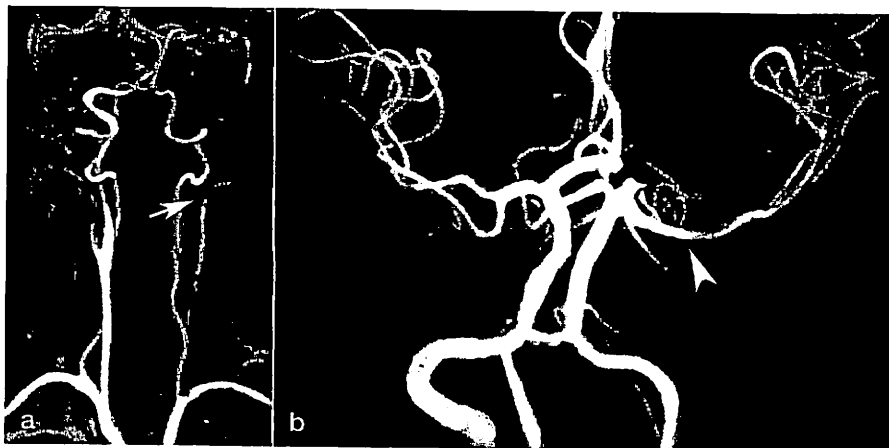


図1 頸部内頸動脈の無形成

45歳女性。偶然発見例。頸部内頸動脈分岐部(矢印)から内頸動脈は形成されていない。左中大脳動脈は、後交通動脈(矢頭)から連続している。臨床経過・症状と側副路のパターンから、動脈硬化による頸動脈閉塞との鑑別は可能である。

使われることがある。Human rete と報告されている症例の多くは、内頸動脈の segmental な無形成・低形成に、外頸動脈からの硬膜動脈を介した側副路自身を rete と呼んでいることが多い。

2. Dysplasia (elongation, looping, kinking, ectasia, dilatation)

成人でのこれらの血管構築は、動脈硬化による血管変化が主であるが、小児においても認められることがある。これらの病的意義は低いと考えられる。頭蓋内・外の内頸動脈や他の頭蓋内動脈で認められることがある。このような血管の形態の変化の多くは、上述の発生学的な segment 単位でおこると思われる (segmental identity)。頸部内頸動脈の looping や elongation による retropharyngeal course や、分岐部直後の部分的 elongation や頭蓋内内頸動脈の dolichoectasia、前大脳動脈や中大脳動脈の looping などがこれらに該当する。

3. Aberrant course, aberrant origin (branching), fenestration

内頸動脈の走行異常である aberrant internal carotid artery は、内頸動脈の segmental agenesis とその complementary route である上行咽頭動脈の tympanic branch (inferior tympanic artery) と大動脈の第 2 鰓弓 (hyoid arch) の dorsal segment である hyoid artery の遺残である carotico-tympanic artery による collateral をみている。この血管自身は病的ではないが中耳を通るため、耳鳴り・めまいの原因になることがあり、腫瘍性病変を疑って biopsy を行えば大出血をする危険性がある。

動脈分岐の variation でよく認められる上小脳動脈の duplication は、単に近位分岐の lateral (hemispheric) branch と遠位分岐の medial (vermian) branch が別々に脳底動脈から分岐したもので、通常は共通幹から 2 枝が分岐している。同様に副中大脳動脈 (accessory middle cerebral artery) や中大脳動脈の duplication も、発生学的には原始内頸動脈の rostral branch の枝である中大脳動脈の近位分岐の orbitofrontal artery (前頭葉への枝) や anterior temporal artery (側頭葉への枝) が、直接 rostral branch から分岐した場合に、それぞれ副中大脳動脈や中大脳動脈の duplication と見なされるに過ぎない²⁾。

椎骨動脈は、通常、第 7 intersegmental artery から形成される鎖骨下動脈から分岐するため、第 6 横突起に入るが、より高位の intersegmental artery から形成される場合には、左椎骨動脈は大動脈起始になる。大動脈起始の椎骨動脈に病的意味はない。

Fenestration は、発生学的に単一の segment が 2 本の管腔を形成する場合で、maturation failure としてとらえることができ、前大脳動脈や中大脳動脈などで認められ、脳底動脈の fenestration は、一对の縦走神経動脈 longitudinal neural artery の一部の fusion error でおこる。Fenestration の近位部に動脈瘤が形成されることがある。

高位頸部の椎骨動脈で認められる“fenestration”は、本来の椎骨動脈と硬膜内の lateral spinal artery が窓を形成しており、真の fenestration とはいえない。C2 の radiculopial artery が硬膜内で同側の lateral spinal artery につながっており、後下小脳動脈がこれから分岐することもある。硬膜内を走行する動脈のみがある場合は、椎骨動脈の aberrant course とも呼ばれる。

4. 遺残原始動脈

Trigeminal artery に代表される carotid-basilar anastomosis は、発生過程で内頸動脈系から椎骨・脳底動脈系への血流供給を行い、後交通動脈の発達とともに消退していく。頻度順では、trigeminal artery, hypoglossal artery, proatlantal artery (type I と type II) が多く、otic artery はきわめて稀でありその存在自身疑われている。これらの carotid-basilar anastomosis の遺残自身、病的意義はないが、臨床の場で問題となるのは動脈瘤の合併、もしくは動静脈瘻や頸部頸動脈狭窄など虚血病変との合併で、後者の病変では、この carotid-basilar anastomosis を介して内頸動脈から椎骨・脳底動脈系への、またはそ

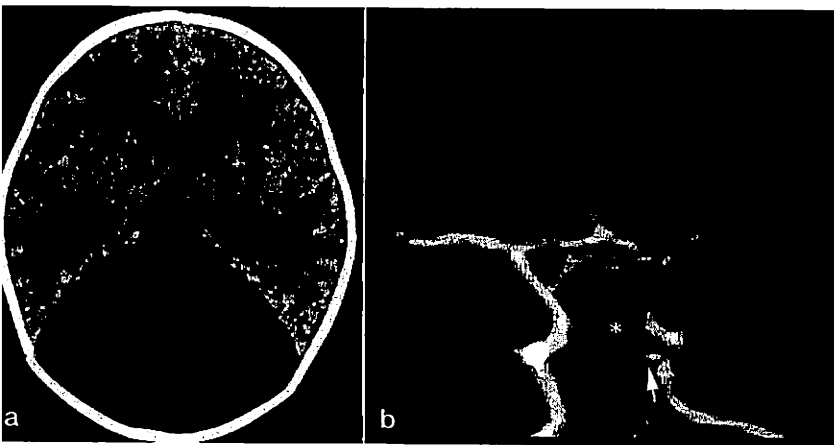


図 2 PHACE 症候群

新生児女児。左顔面に平坦な血管腫があり、大動脈の縮窄症や Dandy-Walker 症候群に伴って後頭蓋窩に嚢胞状に拡大した第四脳室を認めた (a: CT)。MR angiography (b) で遺残右三叉神経動脈 (矢印) と脳底動脈の低形成 (*) が認められる。

の逆方向への血流ルートになる。治療時に遺残原始動脈を認識して治療を行う必要がある。

5. PHACE 症候群

動脈の形成不全で、症候性となる数少ない疾患 (abnormality) の一つに PHACE 症候群がある。Posterior fossa anomaly, Hemangioma of the face, Arterial anomaly, Coarctation of aorta, Eye anomaly の各頭文字をとった疾患である。P には後頭蓋窩の cystic lesion や小脳の形成不全があり、H の血管腫は通常よりも広い範囲の顔面の血管腫 (segmental hemangioma) であり、A は動脈形成不全で、E は眼球の奇形や血管腫、小眼症である。男女比は 1:9 と通常の血管腫 1:3 よりもさらに女兒に多い。左側に多い頭蓋内・外の脳動脈の形成異常には、trigeminal artery などの遺残原始動脈、脳動脈の無形成・低形成・閉塞・狭窄などがあり、通常、脳動脈の形成異常は無症状であるが、この PHACE 症候群では症候性虚血になることがある (図 2)。

6. Willis 動脈輪閉塞症、いわゆる「もやもや病」

Willis 動脈輪閉塞症 (もやもや病) は、約 15% に家族性で発生する、現時点で原因不明の進行性の、前方循環の閉塞性動脈症 arteriopathy ととらえられる疾患であり、反応性に発達する側副路、つまり既存の穿通枝やそれよりも細い動脈の拡張 (angioectasia) が特徴で、この血管撮影の所見に着目し 1960 年代に付けられた病名である「もやもや病」は、正確な病態を示すものではない。反応性の側副路はほとんど認められない場合もあり、内頸動脈系に比べ椎骨動脈系に狭窄や閉塞がまれであることから、前方循環から後方循環への進行性の動脈症ととらえるべきである。発生学的には原始内頸動脈の rostral branch を主体におこる進行性の動脈症である³⁾。ダウン症候群や neurofibromatosis type I などに合併することがあり、単一疾患としてではなく症候群としてとらえられる。

静脈系の anomaly と abnormality

毛細血管を含めた静脈系の anomaly と abnormality、特に後者を考える場合には、病変の主座が重要である。硬膜 dural、くも膜下腔 subarachnoid、軟膜下腔 subpial と脳実質 parenchymal に分けて考える。動脈系での形成異常は多くは無症状であったが、静脈系の形成異常は abnormality となることが多い。

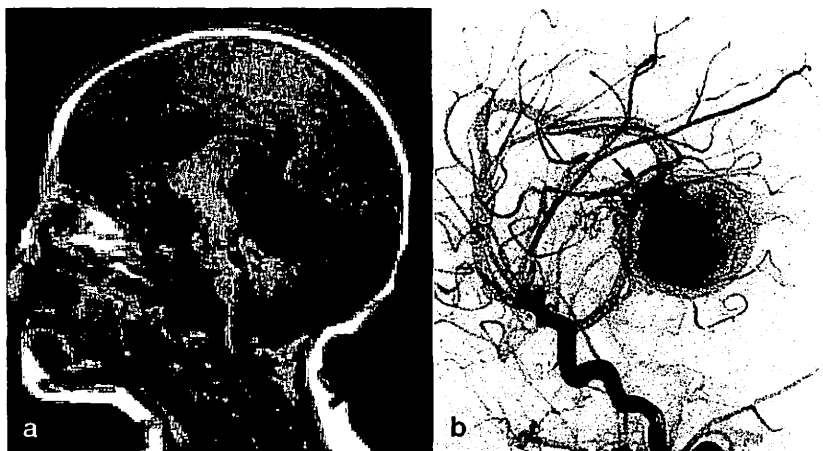


図 3 Choroidal type の Galen 大静脈瘤

新生児の男児。a) 出生時の MRI 矢状断面画像、b) 6ヵ月時の右頸動脈撮影側面画像、右前大脳動脈が静脈瘤に直接シャントをつくり、右後脈絡叢動脈は動脈網 (矢印) を介しシャントをつくっている。

1. 硬膜静脈

硬膜静脈洞 venous sinus は、発生初期に venous plexus が一体化して最終的に一本の静脈洞が大腦半球の間や大腦・小脳間に形成され、falx と tentorium の形成と関連が深い。静脈洞交会部では特に variation が多い。上矢状洞や直静脈洞の duplication は静脈洞形成過程の incomplete maturation と考えられる。また通常、消退することが多い occipital sinus や falcine sinus の遺残には病的意義はないが、脳神経外科の開頭術に際しては開頭時に損傷する可能性があるため、その存在の可能性を念頭におく必要がある。海綿静脈洞は本来は顔面・眼窩からの頭蓋内に向かう導出路であり、大腦からの静脈血導出を担うようになるのは遅れ、その個人差も多い。浅中大脳静脈 superficial middle cerebral vein の海綿静脈洞への導出 (cavernous sinus capture) は最も mature な形態であり、横静脈洞 (tentorial sinus を介し) や sphenoparietal sinus, pterygoid plexus への導出は、より primitive な導出路である。これらはどの導出路が選択されても病的ではない。出生時には内頸静脈への導出は発達しておらず、その発達や cavernous sinus capture は二足歩行動物であるヒトの歩行が始まる 2 歳頃に完成される。新生児期の動静脈シャント疾患においては、cavernous sinus capture の程度や jugular bulb の発達の程度により、その臨床症状は影響を受ける。

頭蓋骨膜洞 sinus pericranii は、硬膜外の静脈形成過程の variant (extracranial developmental venous anomaly) と考えられ、非拍動性の膨隆以外の症状は呈さない。多くは正中線上にあり、上矢状洞と交通性を持つ。泣いたり頭部を下にするなど怒責時に頭蓋内の静脈圧が上昇して頭皮の静脈が拡張し、外表上は非拍動性の柔らかい膨隆として認められるのが特徴である。後述の脳内の developmental venous anomaly を合併することがある。

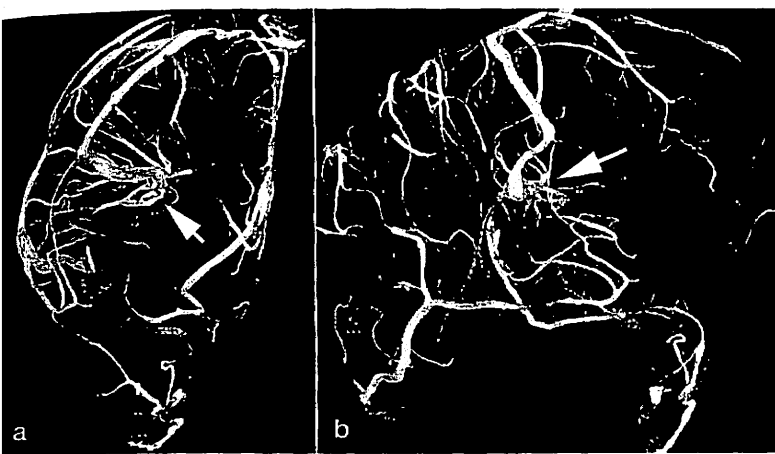


図4 Developmental venous anomaly (DVA) with AV shunt
31歳女性。3D rotational angiographyの正面像(a)、側面像(b)。出血による硬膜で発症。Superficial drainageを持つDVA(矢印)が右前頭葉にある。CT angiographyでDVAの診断は可能であるが、AV shuntの存在は脳血管撮影を行わないと把握できない。

出生前に背側の静脈洞の異常拡大を認めることがあり、多くは静脈洞交会の近傍に観察される。無症状で自然消滅することもあるが、硬膜動静脈シャントが形成され、新生児期に心不全やKasabach-Merritt現象を呈することがあり、dural sinus malformationと呼ばれる。出生前の妊娠6ヵ月頃から超音波検査で検出されることがある⁴⁾。この新生児期の硬膜動静脈瘻とacquired lesionと考えられている成人の硬膜動静脈瘻との違いは、おそらく硬膜に対するtrigger(外傷や血栓症など)が働く時期や環境の違いだけかもしれない。

2. くも膜下腔の静脈

脳表の静脈構築は個人差が大きい。脳動脈よりもその発生は遅く、そのため、その構築は動脈よりもflexible(variationが多い)である。テント上の脳表の静脈の導出の基本はSylvian veinであるが、後に発達するTrolard veinやLabbe veinが古典的にはgreat anastomotic veinと呼ばれるのも脳表静脈構築のflexibilityを表している⁵⁾。テント上の深部静脈の導出は、内大脳静脈internal cerebral veinと脳底静脈basal veinが担い、Galen大静脈、直静脈洞を介し静脈洞交会へ向かう。発生過程で、原始テント静脈洞primitive tentorial sinusの血流は、横静脈洞に流入する遠位部で閉塞していくために、新しく形成される脳底静脈に移行される。この脳底静脈は、大脳・間脳・中脳からの血流を受ける3つのsegment(first, second, third segments)から形成される。そのためvariationも多く、これらsegment間の不連続(disconnection, fragmentation)もしばしば認められるが病的ではない。脳底静脈の遠位部がGalen大静脈に流入するmature formばかりではなく、テント静脈洞に入り、静脈洞交会や横静脈洞に流入するprimitive

formもある⁵⁾。これらのvariationは病的ではないが、動静脈シャントが存在する場合に、流出パターンによりその症状が変わってくる。前頭蓋底の硬膜動静脈瘻が後頭蓋窩で出血をおこすようなfalse localizing signは、静脈導出路のvariationの存在があることによる。

発生初期に脳室系からの導出静脈である正中前脳静脈median vein of prosencephalonは、基底核の発達に伴い、やがて左右一対の内大脳静脈に移行され、正中前脳静脈の遠位部のみがGalen大静脈として残る。この過程でのabnormalityに、Galen大静脈瘤vein of Galen aneurysmal malformationがある。病変は早ければ妊娠6ヵ月には超音波検査で検出される。その動静脈シャントはくも膜下腔のchoroidal fissure内にあり、脳室内の脈絡叢を栄養する脈絡叢動脈choroidal arteryが栄養動脈である。Galen大静脈瘤は血管構築上、より未分化のchoroidal typeとより分化が進んだmural typeに分けられる⁶⁾。Galen大静脈瘤には直静脈洞の無形成の合併が多く、通常の導出路はfalcine sinusで頭頂部の上矢静脈洞に導出する(図3)。

3. 軟膜下腔と脳実質の静脈

Developmental venous anomaly(DVA)は脳静脈性血管腫venous angiomaとも呼ばれ、正常の脳静脈のextreme variantの形態と考えられる。通常、近傍の脳表静脈の低形成であり、medullary veinがcollecting veinに集まり、その後、脳表や脳深部に導出される。本来、無症状であるが、hemodynamic stressや静脈圧の亢進により、低い頻度で出血や虚血の症状を出すことがある。大脳・小脳・中脳被蓋tectumなど皮質構造を持つ部位にこのDVAは形成されるが、脊髄には形成されない。海綿状血管奇形cavernous malformationとの合併もしばしば認められる。頭皮や顔面の大きな静脈性血管奇形venous malformationとの合併が認められることがある。DVAの脳循環時間は正常範囲内であるが、中には動静脈シャント、つまり循環時間の短い場合があり、DVA with AV shuntと呼ばれる。より脳動静脈奇形(AVM)に近い血管構築を持つ場合があり、これらの移行型という概念でも考えられている⁷⁾(図4)。

後頭蓋窩の静脈の通常の導出ルートは、上方(Galenic route)、後方(tentorial route)、前方(petrosal route)の3方向である。小脳のDVAも基本は脳表または脳深部に導出され、さらにこの3ルートで導出される。DVAの小脳深部からの導出には、precentral cerebellar veinやlateral recess veinのルートが使われるが、3ルート以外に稀に、脳幹を背側から腹側に貫く、通常は認められないtrans-

mesencephalic vein や transpontine vein を經由し, anterior ponto-mesencephalic vein や basal vein に流出することがある⁵⁾.

動静脈奇形・瘻の病変の主座は, 細静脈 venule を含む毛細血管である. 従って, 毛細血管の存在する頭皮から, 頭蓋骨, 硬膜, 脳表, 脳内, 脳室内のどこにでも動静脈奇形・瘻が形成されることがある. しかし, 多くは subpial location であり, 小さな AVM の場合には, sulcus に主座がある場合と gyrus に主座がある場合に分けられる. 脳動静脈奇形の異常血管構造は nidus と呼ばれるが, そのような微細構造がない直接シャントであることも多い. このような血管形成過程に関係する遺伝子の異常が分かっている疾患があり, 遺伝性出血性毛細血管拡張症 hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT) では *endoglin* や *ALK-1* が関係し, capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM) では, *RASA1* が関係している. HHT も CM-AVM も常染色体優性遺伝し, HHT は, 繰り返す鼻血, 皮膚・粘膜の毛細血管拡張病変, 脳脊髄以外にも肺・肝の動静脈瘻が認められる. CM-AVM は, 脳・脊髄, 顔面, 四肢の動静脈瘻以外に, 特徴的な皮膚病変の capillary malformation (portwine stain) が多数認められる. このような動静脈シャント疾患がどの時期に形成されるかはよく分かっていないが, 出生後に出現したり, 以前なかった部位に出現する de novo formation があり, 必ずしも受精から 40 週後という出生時に動静脈奇形・瘻が存在するとは限らない. HHT における telangiectasia は成人になってから出現することも多く, 動静脈奇形・瘻は先天性疾患 congenital disease, つまり生下時に存在するという概念を変える必要があるかもしれない⁷⁾.

脳実質内にまたがる広範囲の AVM に似た cerebral proliferative angiopathy (CPA) は, diffuse AVM とか holohemispheric giant AVM と呼ばれ, 若年の女性に多く, 通常の AVM と異なり高度の頭痛や痙攣, 一過性の虚血発作 (stroke-like episode) で発症することが多く, 栄養動脈は病変の大きさに見合わず太くはなく, 動静脈短絡は認められるが, 造影剤の padding や毛細血管の拡張が認められ, 導出静脈の拡張も軽度である. この CPA を AVM と異なる疾患と考えるかは controversial である.

静脈性血管奇形が脳実質内, subpial や subarachnoid space に認められる場合, 海綿状血管奇形 cerebral cavernous malformation (CCM, cavernoma) と呼ばれる. Sporadic type と familial type があり, 後者は常染色体優性遺伝をし, *CCM1*, *CCM2*, *CCM3* の遺伝子が特定されている. DVA が 30% に合併するとされ, 通常, 出血は CCM から起こる.

4. Metameric disease

顔面と脳, 体幹と脊髄の同じ体節レベルに動静脈奇形・瘻を認めることがあり, それぞれ cerebro-facial arteriovenous metamerism syndrome (CAMS) や spinal arteriovenous metamerism syndrome (SAMS) と呼ばれ, 古典的には, 前者は Wyburn-Mason syndrome や Bonnet-Dechaume-Blanc syndrome と, 後者は Cobb syndrome と呼ばれてきた. 同様に静脈性血管病変は cerebro-facial venous metamerism syndrome (CVMS) と呼ばれ, 脳レベルでは Sturge-Weber syndrome が該当する. 脊髄は 31 体節あり, それぞれ SAMS-1~31 にレベル毎に表記可能であり, 脊髄のように明確な metamere に分けることはできないが, 脳レベルでは CAMS-1, CAMS-2, CAMS-3 の 3 領域に分けられ, それぞれ medial prosencephalic group (hypothalamus and nose), lateral prosencephalic group (occipital lobe, thalamus, maxilla), rhombencephalic group (cerebellum, pons, mandibule) が対応する. これら metamerism syndrome の発生機序には神経堤細胞 neural crest cell の移動が関与している⁷⁾. Cephalic neural crest cell の一つの trigeminal crest cell は, 第 1 鰓弓 (顎骨弓) に遊走し, 顎骨やその筋肉・結合組織, 頭蓋骨の一部, 頭部の末梢神経節などを形成する. 遊走前の neural crest cell や近傍の cephalic mesoderm に何らかの trigger がかかり, neural crest cell の遊走先と同じ分節の脳に同様の血管奇形がおこると考えられる.

むすび

脳血管の発生を, 動脈から静脈までの univocal structure から extreme variant (anomaly), さらに病的な abnormal structure という spectrum でとらえる考え方は, 脳血管に関する進化発生学や機能解剖の知識を, 臨床に応用する有意義な手法と考えられる⁸⁾.

文 献

- 1) 小宮山雅樹. 脳血管内治療に必要な解剖学的知識: 機能的脳血管解剖. 脳外誌. 2004; 13: 116-25.
- 2) Komiyama M, Nakajima H, Nishikawa M, et al. Middle cerebral artery variations: duplicated and accessory arteries. AJNR. 1998; 19: 45-9.
- 3) Komiyama M. Moyamoya disease is a progressive occlusive arteriopathy of the primitive internal carotid artery. Intervent Neuroradiol. 2003; 9: 39-45.
- 4) Komiyama M, Nakajima H, Nishikawa M, et al. Serial antenatal ultrasound observation of cerebral dural sinus malformation. AJNR. 2004; 25: 1446-8.
- 5) 小宮山雅樹. 脳静脈の機能解剖. 脳外誌. 2009; 18: 821-9.
- 6) 小宮山雅樹, 安井敏裕, 北野昌平, 他. 新生児・乳幼児期の脳血管奇形に対する血管内治療. 脳外速報. 2003; 13: 732-8.
- 7) 小宮山雅樹. 異なる視点からみた脳動静脈奇形の疾患概念. 脳外誌. 2011; 20: 4-11.
- 8) 小宮山雅樹. 脳脊髄血管の機能解剖 (詳細版). メディカ出版; 2011.