

異なる視点からみた脳動静脈奇形の疾患概念

小宮山 雅 樹

Revised Perspective of Cerebral Arterio-Venous Malformations

by

Masaki Komiyama, M.D.

from

Department of Neurosurgery, Osaka City General Hospital

Cerebral arteriovenous malformations (AVM) have long been considered to be congenital lesions, which implies that AVMs exist at birth, and become symptomatic in young adulthood. This suggests that an AVM is a static vascular anomaly. In this paper, the author tries to revise this classic concept by showing a variety of AVM's dynamic in nature, which includes de novo AVM, growing AVM, developmental venous anomaly with AV shunts, and cerebral proliferative angiopathy. The latter two overlap with classic AVMs clinically and anatomically. In addition, metameric AVMs and syndromic systemic AVMs (hereditary hemorrhagic telangiectasia and capillary malformation-AVM) are introduced. This knowledge is useful not only in the diagnosis and management of AVMs, but provides insights in the pathogenesis of AVMs. Apparently the same structural AVMs might have their own different genesis, natural history and appropriate treatment.

(Received August 4, 2010 ; accepted August 30, 2010)

Key words : cerebral arteriovenous malformation, congenital disease, etiology, diagnosis, pathogenesis

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 20 : 4-11, 2011

はじめに

脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation : AVM) の診断において、その血管構築 (angioarchitecture) や血行動態 (hemodynamics) の理解が重要なのは当然であり、近年、放射線診断機器の進歩とともに、より低侵襲で3次元的な解剖情報や血行動態の情報まで得ることが可能になってきた。画像診断技術の進歩がある一方で、AVMとその類似・関連疾患の知識がなければ、AVMの診断が困難であったり、誤診をしたりすることがある。ここでは、AVMのよりの確な診断を行うために、その疾患概念について、今までと少し異なる視点からこの疾患を眺め

てみた。

AVMの発生病母体

AVMは、本来は細動脈 (arteriole) と細静脈 (venule) の間の毛細血管構造 (capillary structure), または postcapillary venule の形成異常と考えられる。したがって、介在する nidus と呼ばれる異常構造がなく、直接、動脈が静脈につながる動静脈瘻 (arteriovenous fistula : AVF) から nidus が介在する狭義の AVM までの spectrum がある。一方、全身の組織には生理的な動静脈シャント (thoroughfare channel) が毛細血管構造とともにあることも知

大阪市立総合医療センター脳神経外科／〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22 [連絡先：小宮山雅樹]

Address reprint requests to : Masaki Komiyama, M.D., Department of Neurosurgery, Osaka City General Hospital, 2-13-22 Miyakojima-Hondori, Miyakojima-ku, Osaka-shi, Osaka 534-0021, Japan

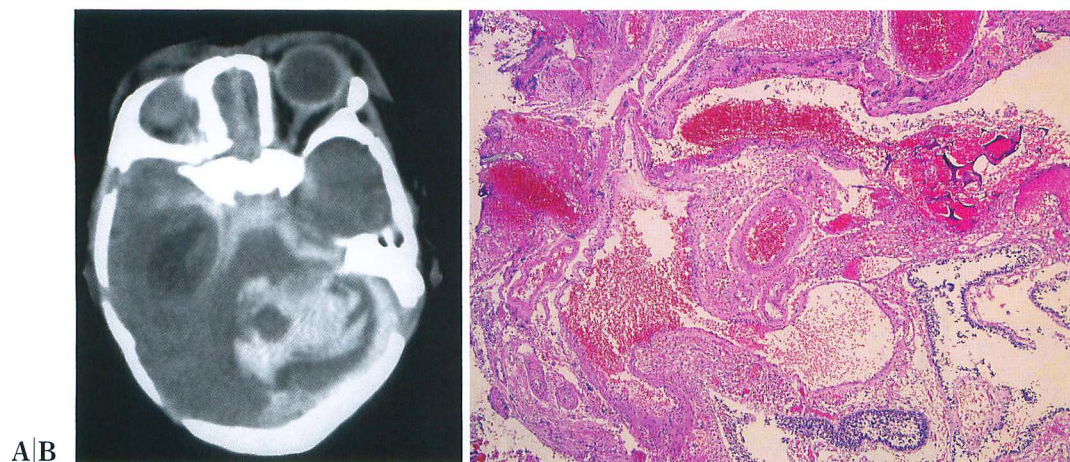


Fig. 1 Neonatal AVM

CT (A) of a 5-day-old girl, who developed consciousness disturbance and sunset phenomenon of the eyes. This neonate underwent surgery without angiography. Pathology of the surgical specimen (B) was typical cerebral AVM. Post-operative angiography failed to show vascular malformation (not shown).

られており、脳にも存在するとされる⁶⁾¹⁴⁾。その生理的な役割は不明であるが、急性期の脳虚血で、動静脈シャント (transit time の短縮) が認められるのは、このような生理的な動静脈シャントが働いている可能性がある。また AVM の nidus 周辺部は、gliosis があり、神経細胞は存在しないとされるが、実際は後述のように medullary pattern を主体とする AVM やびまん性の AVM では、神経細胞が病変内に介在することもあると思われる。

「先天性」血管病変の意義

先天性疾患、または先天性血管病変といった場合、それは生下時に存在すること (presence at birth) を意味することが多い。その意味で、出生時もしくは出生前に心不全で発症するガレン大静脈瘤 (vein of Galen aneurysmal malformation) や硬膜形成異常 (dural sinus malformation with AV shunt) は、先天性血管奇形といえる⁷⁾。しかし、動静脈発生初期の血管構築が AVM の血管構築に似ているとされるが、その時期に病変が形成されるといった証拠はない。新生児期に脳出血で発症する AVM がまれにあるが、多くの症例は、思春期や成人になってから症候性となる (Fig. 1)。思春期以降に発症する場合、病変そのものは、生下時に存在するものの、痙攣や脳出血の症状を初めて出す時期が成人期であるという考え方と、病変そのものが出生後の小児期から成人期に形成され、症候性になるという考え方があり、おそらく大半が後者だと思われる⁹⁾。仮に多くの AVM が、出生前に形成

されているとすれば、新生児期や乳児期に症候性になる病変がもっと多いと考えられる。出生時や新生児期には存在せず、その後に形成される、つまり出生後という意味で「後天的に」形成されるほうが多いと考えられる。「生下時」という意味は、受精から時間的に約 40 週を経過した時点であり、病変がこの時点で形成されている、されていないを論じることは、AVM の成因を考える時にはあまり意味はない。多くの哺乳類が、出生とともに歩行が可能であるのに、ヒトの場合、歩行するようになるのに 1 年以上かかってしまうのは、大脳の進化・巨大化のため産道 (birth canal) を頭部が通過するには、生理的早産 (ヒトでは 40 週頃) で出生するしかなくなったからである。また、ヒトの血管系は出生時に十分に発達・成熟しているのではなく、脳静脈系が大人の形態に近づくのは 2 歳頃とされる。このように胎生期 20 週過ぎから診断可能な「先天的=congenital」血管奇形もあれば、成人になってから診断される「後天的=acquired」な血管奇形もあり、AVM に、ことさら「先天性=生下時にある」という疾患概念で考える意味はないと思われる。

de novo AVM と growing AVM

以前なかった AVM がその後、形成される *de novo* の病変の報告がある³⁾¹⁶⁾。その頻度は低いが、以前病変がなかったという証明が通常は困難であり、生下時に存在する AVM がほとんどないとすれば、多くの AVM は、出生後に出現する *de novo* の病変ともいえる。このように

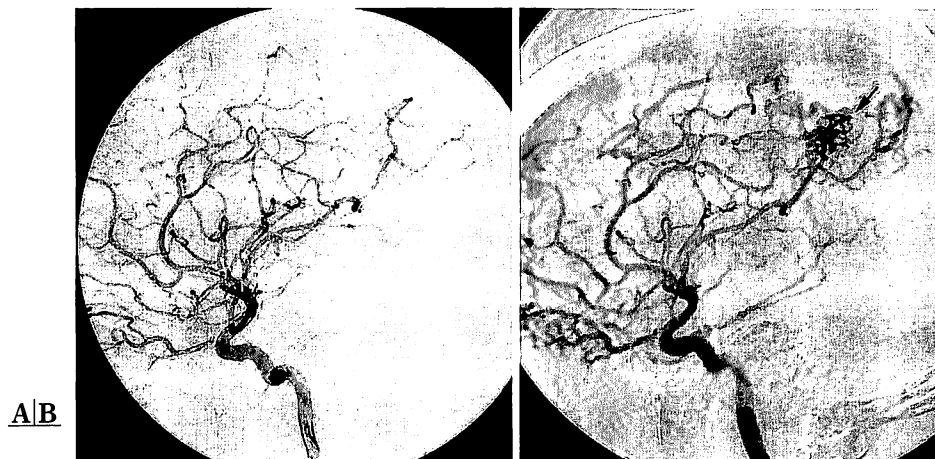


Fig. 2 De novo AVM

This 19-year-old man had been diagnosed with a large cavernous malformation in the left thalamus as well as a dural AVF of the superior sagittal sinus. Although left cerebral angiogram (A : lateral view) at the age of 15 shows no cerebral AVM, that obtained at the age of 19 (B : lateral view) demonstrates a de novo AVM (arrow).

AVM は、その形態や血行動態は、決して静的なもの (static lesion) ではなく、拡大や成長をする場合 (growing AVM) があり、また場合によっては、縮小・消失することもある動的な疾患 (dynamic lesion) と捉えることができる。de novo AVM の報告は多くはないが、この疾患はある時点で (まれに出生前、多くは出生後) de novo で形成され、remodeling が続くというような形成過程を経ると考えられる。このように、病変部の血管内皮細胞がもつ genetic factor (primary trigger) に secondary trigger (revealing trigger) が作用し、それにより phenotype になると考えれば、secondary trigger の時期が早期であるほど、大きな病変や多発性の病変となり、この時期が遅いほど、小さな限局性病変となると考えられる⁹⁾。本来、病変部で trigger を受けた細胞はその後、増減はせず一定であるが、AVM が大きくなったり、まれに消失したりするのは、増加した血流に対する high flow angiopathy や血栓化・虚血に対する angiogenesis などの反応性 (二次性) の変化と考えられる (Fig. 2)。

Developmental Venous Anomaly (DVA) と AVM

DVA は、脳静脈性血管奇形 (cerebral venous malformation), 脳静脈性血管腫 (venous angioma, medullary venous malformation) などとも呼ばれ、MR 検査では比較的高頻度に偶然発見される血管病変である¹²⁾。DVA と呼ばれる場合には、異常病変とはとられず、正常の静脈構築の極端な構造 (extreme variant) と考えている¹⁰⁾。

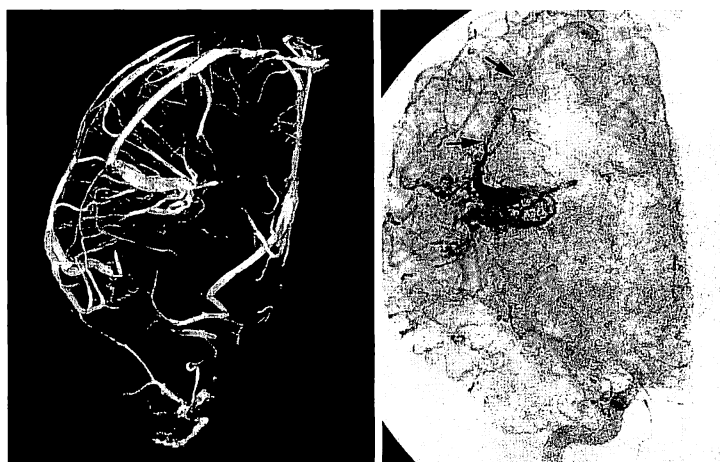
DVA が出血や症候性になることはまれであり、出血を起こす場合には、海綿状血管奇形 (cerebral cavernous malformation : CM) との合併 (2~18%) を考える必要があり、この合併は、テント上よりもテント下のほうが多い。また、de novo CM も知られ、すでに存在する DVA の近傍に形成されることが多く、特に distal radicle 近傍とされる。DVA と CM の合併は、CM の形成メカニズムに DVA の存在が関連していることを示唆する。

DVA の中には、動静脈シャントをもつ病変があり、DVA with AV shunt, medullary venous malformation with an arterial component, transitional form between a venous angioma and an AVM, a mixed vascular malformation of a venous angioma and an AVM など、さまざまな疾患名で呼ばれている⁸⁾。典型的な DVA は、拡張した medullary vein が collecting vein に集まり、脳表の静脈または深部静脈に導出される。正常脳組織が病変内に介在する。血管撮影では、病変は他の脳静脈とまったく同じ phase で描出される。しかし、DVA with AV shunt の血管構築は、DVA のそれと同じであるが、通常の脳静脈の描出よりも早期に描出される。この medullary pattern が少し nidus 様の構造をとる場合、通常の nidus をもった AVM に近い血管構造になる。AVM の中には、medullary pattern をもった nidus 構造をもつものもあり、DVA with AV shunt との移行形と考えられる。つまり AVM と DVA の間には、移行型が存在し、前者は正常脳組織は介在せず、動静脈シャントが存在し、出血しやすく、後者はその逆と考えられる (Fig. 3, 4)。

A/B

Fig. 3 Developmental venous anomaly with AV shunts

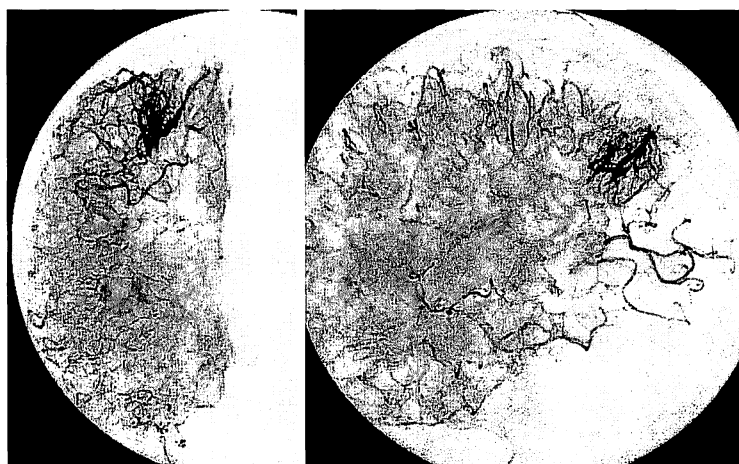
This 31-year-old woman developed seizures due to a right frontal intracerebral hematoma. 3D rotational angiography (A) shows a typical developmental venous anomaly, but catheter angiography (B) shows early filling of the veins (arrows) in the late arterial phase, indicating AV shunts.



A/B

Fig. 4 Transitional form between AVM and developmental venous anomaly

This 21-year-old man developed a right occipital hemorrhage. Right carotid angiography (A: AP view, B: lateral view) shows a dilated medullary venous structure with AV shunts, the structure of which can be regarded as a transitional form between an AVM and a developmental venous anomaly.



脳増殖性血管症 (cerebral proliferative angiopathy : CPA)

比較的大きな AVM の中で、通常の AVM と異なる血管構築・臨床症状を呈する病変があり、CPA として、異なる疾患概念として報告されている¹¹⁾。通常は、diffuse AVM とされ、Spetzler-Martin grade 4-5 に grading される⁴⁾。その特徴は、若い女性に多く (平均 22 歳, 67% が女性)、痙攣、強い頭痛、卒中様の発作 (stroke-like episode)、進行性神経脱落症状などで発症し、出血の頻度は高くない。血管構築は、びまん性の病変で、動静脈シャントは小さく、病変に関連した動脈瘤は認められない。硬膜血管も栄養動脈になる場合が多く (60%)、脳動脈の狭窄を合併する (40%)。Feeder や drainer は病変の大きさに見合うほど太くはなく、病変内に正常脳組織が存在する。血管撮影で造影剤の scattered, puddling appearance を呈する。この CPA を AVM とは別疾患とし

て認識するべきかどうかは別問題として、このような CPA なる概念を知っておくべきである。AVM 自身が dynamic な疾患であるので、“proliferative”という言葉が適切かわからないが、通常の AVM と異なり、経時的に病変は拡大する。背景に虚血に対する反応性の angiogenesis があると思われる。また CPA は DVA with AV shunt とも overlap する部分もある (Fig. 5)。

体節性動静脈奇形 (metameric AV lesions)

同じ体節レベルに血管病変が存在する場合があります。動静脈シャント疾患の場合や静脈性やリンパ性血管奇形の場合がある。古典的には、脊髄レベルでは Cobb syndrome⁵⁾、脳レベルでは Wyburn-Mason syndrome¹⁷⁾として報告されてきた。発生初期に神経堤細胞や中胚葉性の周辺細胞に対し何らかの trigger が働き、続いて細胞が

A/B/C

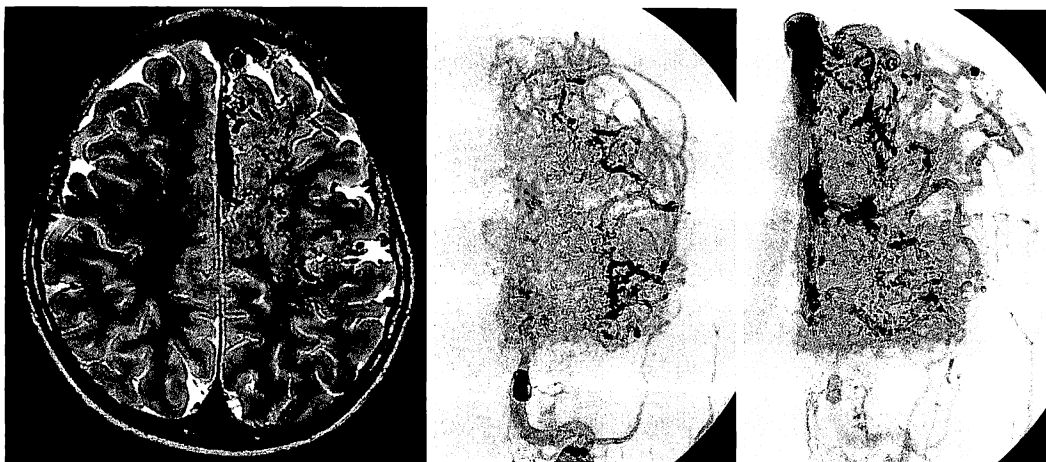


Fig. 5 Cerebral proliferative angiopathy

This 8-year-old girl developed transient ischemic attacks causing left hemiparesis, which accompanied headache and vomiting. These episodes occurred several times a month, and usually lasted for 0.5–8 hours. MRI (A) shows a diffuse left frontal lesion mainly in the territory of the anterior cerebral artery. Angiography shows a diffuse angioectatic lesion (scattered, puddling appearance) with small AV shunts. The feeders and drainers are moderately dilated. These are typical angiograms of cerebral proliferative angiopathy.

A/B

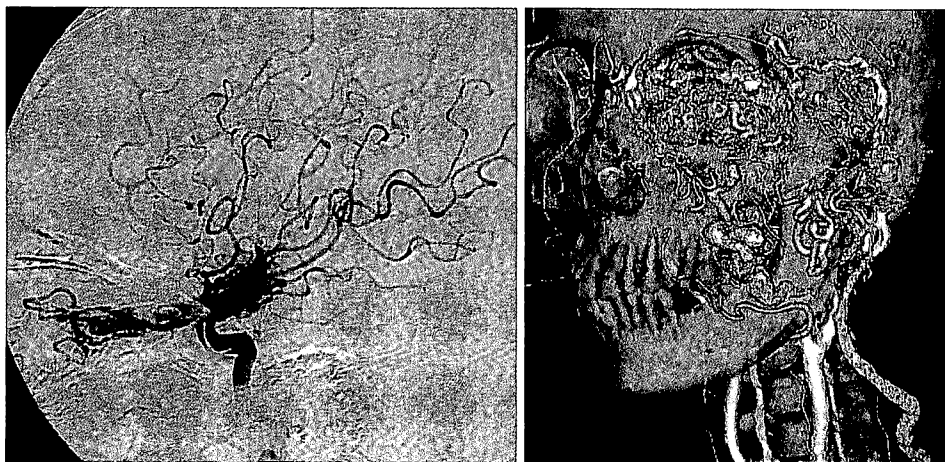


Fig. 6 Cerebro-facial arteriovenous metamerism syndrome

This 46-year-old woman developed subarachnoid hemorrhage. Left internal carotid angiography (A: lateral view) showed AVMs at the left optic nerve, chiasm and subthalamic regions. In addition, there is left facial AVM (B: CT angiography), which had become conspicuous in her forties.

移動 (migration) した部位で、顕在化するものと考えられている。これらは cerebrofacial arteriovenous metamerism syndrome (CAMS) として報告され、subgroup の CAMS1 は medial prosencephalic group で視床下部と鼻部に、CAMS2 は lateral prosencephalic group で後頭葉、視床、上顎に、CAMS3 は lateral rhombencephalic group で小脳、橋、下顎に病変があるとされたが、その病変の境

界は厳密ではなく、overlap している¹⁾。このような疾患では、表在性の病変を診た時に、同じ metamere の同様の病変や他の血管奇形がないか疑う必要がある。特に、皮膚の毛細血管奇形 (capillary malformation [portwine stain]) の存在がある場合は、同じ metamere に血管奇形の存在を示唆することがある (Fig. 6)。

A|B|C

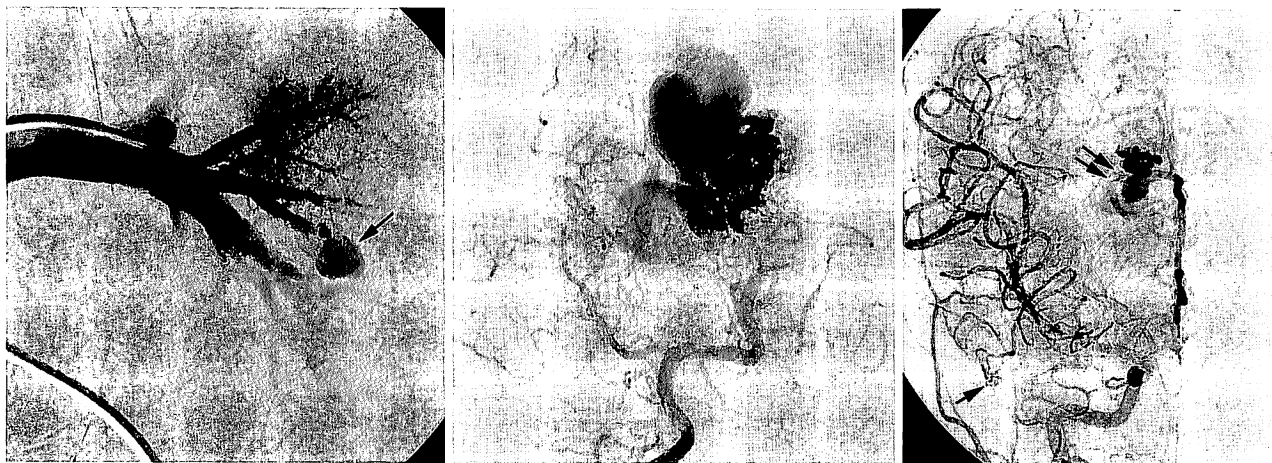


Fig. 7 Multiple AV shunts in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)

This 8-year-old girl developed generalized seizures. She had a pulmonary AVF (A) and multiple AVM/AVFs of the brain (B: right VAG, C: right CAG, AP views). The AVM in the left parasplenic region has multiple direct AVFs converging to one varix. Single arrow in C indicates small telangiectatic AV shunts, and double arrows show a direct AVF in the parasplenic region. She had several cutaneous telangiectasias in the hands and feet. With a strong family history of HHT, she was diagnosis as typical HHT.

脳動静脈奇形と遺伝子 (AVM and gene)

血管奇形とその関連遺伝子がいくつかの疾患で明らかになってきている²⁾。AVM 以外に CM や体幹の静脈性血管奇形でも明らかになっており、ここでは AVM の関連遺伝子について述べる。

① 遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT)

endoglin (HHT1) や *ALK-1* (HHT2) の mutation による疾患で、オスラー病 (Rendu-Osler-Weber disease) としても知られる。HHT1 の原因遺伝子の *endoglin* は、第 9 染色体の長腕 (9q33-q34) に locus がある。*endoglin* は膜糖蛋白で、 $TGF\beta$ に結合する III 型受容体であり血管内皮細胞の表面で発現する。 $TGF\beta$ は、組織修復・血管新生・血管構造維持に重要な役割があり、その作用低下は、毛細血管や postcapillary venule の拡大につながり、毛細血管拡張をはじめ種々の血管奇形につながる。HHT は、鼻腔、舌、口唇、消化管、皮膚などの毛細血管拡張病変、脳・脊髄・肺・肝の動静脈瘻・動静脈奇形、家族性発生 (一親等以内) などの特徴とする常染色体優性遺伝疾患である¹⁵⁾。脳・脊髄に毛細血管拡張病変、nidus を伴う動静脈奇形、direct shunt の動静脈瘻 (多くは single hole AVF) を形成する。特徴的な皮膚所見、鼻出血、家族歴などで診断が可能である。20~40% の患者に肺動静脈瘻を伴い、右→左シャントによる脳膿瘍や脳梗塞の原因と

なる。鼻出血や消化管の病変からの出血による鉄欠乏性貧血もよくみられる。一般的に鼻出血は消化管出血よりも早期に出現する。肝内門脈体静脈短絡があると大脳基底核に T1 強調画像で高信号を示すマンガンの沈着が認められる。多発性の脳血管奇形が認められることも多く、それらが必ずしも同種の脳血管奇形とは限らず、若年では single hole の動静脈瘻が多いが、成人では nidus を伴う AVM を合併する 경우가多く、同じ遺伝子異常の異なる表現型と考えられる (Fig. 7)。

② Capillary Malformation-AVM (CM-AVM)

RASA1 mutation の関連する疾患の一つに CM-AVM があり、常染色体優性遺伝をする。特徴的な皮膚病変の capillary malformation は、slow-flow の病変であり、円形・楕円形で、褐色からピンク色を呈する。小さな病変から数 cm のものが多数認められる。新生児期から認められ、小児期を通じ増え続ける。また脳・脊髄、顔面、四肢の AVM/AVF が合併することがある¹³⁾。*RASA1* mutation には、他に Parkes Weber syndrome やガレン大静脈瘤の合併の報告がある。

おわりに

DVA と CM の合併はよく知られているが、DVA と AVM の合併も知られ、DVA と AVM の移行型や AVM の亜型とも考えられる CPA のような血管構築をもった

血管奇形も存在する。これらは、偶然の合併や特殊な形態ではなく、おそらく、HHT1の *endoglin* mutation でみられるように、primary trigger が作用した血管奇形の dormant defect があり、それに解明されていない種々の secondary trigger が種々の timing で働き、臨床でみる典型的な血管奇形からその移行型を含めたさまざまな形態を取ると考えられる⁹⁾。Dormant defect が顕在化しなかったり、血管奇形が remodeling により正常な脳血管構築となったりする場合もあると思われる。つまり見方を変えたと *endoglin*, *ALK-1*, *RASA1* mutation などの種々の dormant defect が基本にあり、それに対して時間的・空間的・性質の異なる secondary trigger が作用した「結果」として、一見、同じ構造の AVM をみているだけかもしれない。このことは、AVM だけでなく、ガレン大静脈瘤や小児・成人の硬膜動静脈瘻についてもいえる可能性がある。AV shunt 疾患についてのさらなる検討が必要である。

文 献

- 1) Bhattacharya JJ, Luo CB, Suh DC, Alvarez H, Rodesch G, Lasjaunias P: Wyburn-Mason or Bonnet-Dechaume-Blanc as cerebrofacial arteriovenous metamerism syndrome (CAMS). A new concept and a new classification. *Intervent Neurol* 7: 5-17, 2001.
- 2) Brouillard P, Vikkula M: Genetic causes of vascular malformations. *Hum Mol Genet* 16: R140-R149, 2007.
- 3) Bulsara KR, Alexander MJ, Villavicencio AT, Graffagnino C: De novo cerebral arteriovenous malformation: Case report. *Neurosurgery* 50: 1137-1141, 2002.
- 4) Chin LS, Raffel C, Gonzalez-Gomez I, Glannotta SL, McComb JG: Diffuse arteriovenous malformations: a clinical, radiological, and pathological description. *Neurosurgery* 31: 863-869, 1992.
- 5) Cobb S: Hemangioma of the spinal cord associated with skin naevi of the same metamere. *Ann Surg* 65: 641-649, 1915.
- 6) Hasegawa T, Ravens JR, Toole JF: Precapillary arteriovenous anastomoses. "Thoroughfare channels" in the brain. *Arch Neurol* 16: 217-224, 1967.
- 7) Komiyama M, Ishiguro T, Kitano S, Sakamoto H, Nakamura H: Serial antenatal ultrasound observation of cerebral dural sinus malformation. *AJNR Am J Neuroradiol* 25: 1446-1448, 2004.
- 8) Komiyama M, Yamanaka K, Iwai Y, Yasui T: Venous angiomas with arteriovenous shunts. Report of three cases and review of the literature. *Neurosurgery* 44: 1328-1335, 1999.
- 9) Lasjaunias P: A revised concept of the congenital nature of cerebral arteriovenous malformations. *Interventional Neuroradiol* 3: 275-281, 1997.
- 10) Lasjaunias P, Burrow P, Planet C: Developmental venous anomalies (DVA): the so-called venous angiomas. *Neurosurg Rev* 9: 233-244, 1986.
- 11) Lasjaunias PL, Landrieu P, Rodesch G, Alvarez H, Ozanne A, Holmin S, Zhao WY, Gelbraser S, Ducreux D, Krings T: Cerebral proliferative angiopathy. Clinical and angiographic description of an entity different from cerebral AVMs. *Stroke* 39: 878-885, 2008.
- 12) Rammos SK, Maina R, Lanzino G: Developmental venous anomalies: Current concepts and implications for management. *Neurosurgery* 65: 20-30, 2009.
- 13) Revencu N, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Cordisco MR, Burrows PE, Clapuyt P, Hammer F, Dubois J, Baselga E, Brancati F, Carder R, Quintal JM, Dallapiccola B, Fischer G, Frieden IJ, Garzon M, Harper J, Johnson-Patel J, Labreze C, Martorell L, Paltiel HJ, Pohl A, Prendiville J, Quere I, Siegel DH, Valente EM, Van Hagen A, Van Hest L, Vaux KK, Vicente A, Weibel L, Chitayat D, Vikkula M: Parkes Weber syndrome, vein of Galen malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by *RASA1* mutations. *Hum Mutat* 29: 959-965, 2008.
- 14) Rowed DW, Stark VJ, Hoffer PB, Mullan S: Cerebral arteriovenous shunts re-examined. *Stroke* 3: 592-600, 1972.
- 15) Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, Faughnan ME, Hyland RH, Westermann CJ, Kjeldsen AD, Plauchu H: Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet* 91: 66-67, 2000.
- 16) Song JK, Niimi Y, Kuppessmith MJ, Berenstein A: Postnatal growth and development of a cerebral arteriovenous malformation on serial magnetic resonance imaging in a child with hemangiomatosis. *J Neurosurg (Suppl Pediatr)* 106: 384-387, 2007.
- 17) Wyburn MR: Arteriovenous aneurysm of midbrain and retina, facial naevi and mental changes. *Brain* 66: 163-203, 1943.

要 旨

異なる視点からみた脳動静脈奇形の疾患概念

小宮山雅樹

脳動静脈奇形 (AVM) は、長い間、「先天性血管奇形」と考えられ、それは生下時にすでに存在し、その後、若年期に症候性になることを意味し、その形態を大きく変えない static な疾患と考えられてきた。本稿では、AVM のさまざまな臨床的な側面を紹介し、過去の疾患概念と少し異なる見地から、この疾患の動的な側面を明らかにしたい。de novo AVM, growing AVM, developmental venous anomaly with AV shunts, cerebral proliferative angiopathy に加え、体節性の AVM や脳および全身の症候群 (hereditary hemorrhagic telangiectasia や capillary malformation-AVM) に関連する AVM も紹介する。これらの知識は、AVM の診断や治療に有用であるのみならず、その成因についての多くの示唆を与える。一見、同じ血管構築の AVM でも、その原因となる疾患は異なり、それぞれの AVM の形成過程、自然経過、治療方法が異なる可能性がある。

脳外誌 20 : 4-11, 2011

会 員 の 皆 様 へ

●入会・転居・休会のご案内●

1. 入会ご案内

入会ご希望の方は申込み書一式を電話、FAX あるいは葉書にて事務局までご請求ください。

入会金 5,000 円

年会費 15,000 円(専門医, 新専門医)

10,000 円(非専門医, 協会員, 外国人会員)

2. 脳神経外科ジャーナル送付についてのお断り

機関誌“脳神経外科ジャーナル”を年間 12 冊発行し、入会された時点から送付させていただきます。ただし、入会時以前に発行されたその年度分の機関誌については送付されません。ご了承ください。

3. 会費の納入期について

当該年度の会費は総会の開かれた年の年末までに納入するようにご協力ください。

4. 会費長期未納の方へ

分割支払もお受けしたいと思いますので、事務局へご相談ください。

5. 転居・転任される方へ

転居・転任される方は速やかに学会事務局までご一報ください。

6. 国外留学される方へ

国外留学される方は、留学予定期間・留守中連絡方法および送付先などを渡航前に学会事務局までご一報ください。留学期間中、休会という形をとられますと、その期間の“脳神経外科ジャーナル”をお受け取りになれません。機関誌をご希望の方は、会費をあらかじめ前納いただくか、各年度毎に納入してください。

日本脳神経外科コングレス事務局

〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1 順天堂大学医学部脳神経外科内

TEL 03-3813-1039 FAX 03-5684-3096

http : //wwwsoc.nii.ac.jp/jcns/index.html

E-mail : jcns@juntendo.ac.jp