

脳血管奇形の発生メカニズムと病態

Pathogenesis and pathophysiology of the vascular malformations of the brain

小宮山雅樹

Key words : arteriovenous malformation, pathogenesis, pathophysiology, vascular malformation

はじめに

脳血管奇形(vascular malformation of the brain)の発生メカニズムや病態を考える場合には、その定義・分類を明確にする必要がある。また脳血管奇形は、‘先天性’疾患と明確な定義がないまま信じられてきたが、先天性・後天性の意味も考え直す必要がある。分子生物学や分子遺伝学の進歩とともに、遺伝子変異が明らかな脳血管奇形が知られるようになり、なかでも遺伝性出血性毛細血管拡張症、海綿状血管奇形の2疾患はよく知られている。遺伝子変異に何らかの別因子が関与し、疾患特有の部位に病変が形成されると考えられる。複数種の血管奇形が同一個体や同一病変に存在する場合があります。背景に共通する因子が推測される。脳の局所に起こる血栓性閉塞、低酸素、静脈性高血圧、炎症、外傷、感染などの諸因子の血管奇形の病因としての役割も考察する。

1 脳血管奇形の定義と分類

脳血管奇形は、血管の形成異常の総称であり、毛細血管から細静脈・静脈側に病変が存在することが多い。中枢神経系の血管奇形の分類の中

でも Russell と Rubinstein により 1963 年に提唱された形態学的分類が基本とされている¹⁾。血管奇形は、capillary telangiectasia(CT), cavernous angioma(cavernous malformation: CM), venous angioma(venous malformation: VM), arteriovenous malformation(AVM)の4病変に分類される。硬膜動静脈瘻は、この分類の発表時点では疾患概念として確立しておらず、現在でも‘後天性’疾患と考えられているため、別疾患として扱われることが多い。血管奇形が、歴史的に腫瘍と区別されず angioma と呼ばれてきたこともあり、VMは静脈性血管腫(venous angioma), CMは海綿状血管腫(cavernoma)とも呼ばれるが、腫瘍性病変ではなく、それぞれ静脈性血管奇形、海綿状血管奇形と呼ぶべきである。この分類は、形態学的・病理学的な分類であり、血行力学的な要素や発生メカニズムに関する分子遺伝学的な情報は含まれない。この形態分類では、異なる遺伝子変異によるが、表現型が同じ、つまり同じ形態をもつ血管奇形を同一疾患として分類することになる。脳血管奇形を分類する場合、種々の遺伝的因子と環境因子による血管系の形成異常の最終的な表現型との認識が必要である。

Masaki Komiyama: Center for Cerebro-Vascular Diseases and Department of Neuro-Intervention, Osaka City General Hospital 大阪市立総合医療センター 脳神経センター 脳血管内治療科

2 先天性疾患と後天性疾患

血管の発生には、脈管形成(vasculogenesis)と血管新生(angiogenesis)の2つの過程があり、胎生期と成体(出生後)における脈管形成と血管新生とを別々に考慮する必要がある。脈管形成は発生初期の胚で起こり、血管新生は発生初期のみならず成体でも起こる過程であるとされたが、成体においても脈管形成が、骨髄由来の血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell: EPC)から起こることが報告され²⁾、かつ脳血管奇形でもEPCの存在が確認されている³⁾。脈管形成と血管新生が、発生過程だけでなく、成体においても起こる現象であり、その過程での異常により血管奇形が発生するとすれば、発生初期だけではなく、出生後にも血管奇形が発生しても不思議ではない。

現実には、先天性病変といった場合、それは生下時に存在すること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発症するガレン大静脈瘤やdural sinus malformationは、先天性血管奇形といえる。direct shuntをもつ脳動静脈瘻(arteriovenous fistula: AVF)も出生後に診断されることが多いが、出生前に診断される場合もある。発生初期の正常な血管構築がAVMの血管構築に似ているとされるが、その時期に血管奇形が形成され、出生後の発症まで、病変が維持されるという証拠はない。AVMそのものは、出生前や生下時に存在するが、成人になって症状を初めて出すという考え方と病変そのものが、出生後に形成されるという考え方があり、恐らく大半が後者だと思われる⁴⁾。受精から時間的に約40週を経過した出生時を境に先天性疾患と後天性疾患に分けて論じることが、血管奇形の成因を考えるときにはあまり意味はない。また血管奇形が、*de novo*で形成される症例や経過観察中に大きくなることや逆に小さくなる症例が知られている。これらは血管奇形をstatic lesionではなく、よりdynamicにremodelingする病変としてとらえる必要性を示している。

3 脳血管奇形と遺伝子変異

血管奇形は、血管形成過程でのvasculogenesis, angiogenesis, vascular remodelingの異常であり、関連する遺伝子変異(genetic mutation)が幾つかの血管奇形で明らかになっている⁵⁾。脳血管奇形の形成における血管新生(VEGF, angiopoietin-2, matrix metalloproteinase-9)や炎症(IL-6, myeloperoxidase)の役割が、分子レベルで解明されつつある。また非遺伝性(sporadic)のAVMにおいて、AVM形成やその出血のリスクに関係するsingle nucleotide polymorphisms(SNPs)のgenetic risk factorの研究も進んでいる⁶⁾。家族性の海綿状血管奇形では、germlineでの遺伝子変異に加え、second hitによるsomatic mutationによる発症が推測されている⁷⁾。また環境因子による病変部の局所でのsecond hitや同様の経路に働く遺伝子変異が起こり発症する場合もあると考えられる。

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

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・動静脈奇形を特徴とする常染色体優性遺伝疾患である⁸⁾。脳・脊髄に毛細血管拡張病変、nidusを伴う動静脈奇形、direct shuntの動静脈瘻を形成する。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。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、小児ではsingle holeの脳動静脈瘻が多いが、大人ではnidusを伴うAVMが多く、同じ遺伝子変異の異なる表現型と考えられる。HHT1の原因遺伝子の*endoglin*は第9染色体(9q33-q34)に、HHT2のそれは*activin receptor-like kinase* 遺伝子(*ALK-1*)で第12染色体にある。ともにTGF- β 経路に関係している。HHT1もHHT2も数多くの遺伝子変異が知られるが、個々の変異に特有の機能異常が出現するのではなく、ハプロ不全(haploinsufficiency)により発症すると考えられている。その機能低下は、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とする種々の血管奇形につながる。AVM病変としてのpenetranceはHHT1/HHT2それぞれ10%, 1%であり、10倍の差がある。

2) Capillary malformation-AVM

RASA1 mutationの関連する疾患の一つにcapillary malformation-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の血管奇形であり、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⁹⁾。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。

3) Cerebral cavernous malformation (CCM)

CCMの多くは、sporadicに起こるが、家族性に常染色体優性遺伝の形をとる場合がある¹⁰⁾。後者の場合、子どもへ50%の確率で遺伝する可能性があるが、臨床的・神経放射線学的には、incomplete penetranceである。遺伝子変異をもつ患者の60%は症候性になるとされる。関係する3つの遺伝子も同定されており、78%で変異が発見されるが(CCM1: 53%, CCM2: 15%, CCM3: 10%), 22%では不明である。CCM遺伝子は、血管内皮細胞、神経細胞、gliaで発現している。CCM1遺伝子は第7染色体の長腕にあり(7q11)、家族性のCCMの40%にこの遺伝子KRIT1(*Krev-1 interaction trapped 1*)が認められる。CCM2遺伝子は第7染色体の短腕にあり(7p22)、MGC4607 protein(*malcavernin*)をコードしている。CCM3遺伝子は第3染色体の長腕(3q)にあり、PDCD10(*Programmed Cell Death 10*)をコードしている。CCM3は、小児期の出血が多いとされる。それぞれのpenetrationは、CCM1 60-88%, CCM2 100%, CCM3 63%と報告されている。新たに病変が出現する症例は、家族性である可能性が高い。

4 血管奇形の形成における静脈系の役割と複数種の血管奇形の混在病変

血管奇形の形成に静脈系の関与が近年注目されている¹¹⁾。また複数種の血管奇形が混在することがあり、共通する血管奇形の形成の要因の存在が推測される。ただcryptic vascular malformationを含め病理標本の検索だけで、複数種の血管奇形の混在が診断されている場合には、血流情報を含めた画像情報に欠けるため、その診断には注意を要する。

1) 硬膜動静脈瘻

硬膜動静脈瘻は‘後天性’疾患とされ、その形成過程での静脈系の関与はよく知られており、特に静脈洞血栓症の関与が知られている。静脈洞血栓症を引き起こす種々の要因が、複雑に絡み、硬膜動静脈瘻が形成される。その要因には、外傷、感染、遺伝性・非遺伝性血栓形成傾向(protein C欠損症、protein S欠損症)など多数ある。動物実験などから静脈洞血栓症だけでなく、静脈性高血圧も、血流低下・虚血を引き起こし、血管新生につながる因子とされる。

2) VM

VMは、developmental venous anomalyとも呼ばれ、脳血管奇形の中で最も高頻度(60%)であり、通常は無症状で、出血のリスクは低く、0.22-0.68%とされる。血管奇形という概念でとらえる考え方と、血管構築として正常であるが、極端なvariationとする考え方がある。動脈系の構築は正常であり、動静脈シャントもなく、拡張した髄質静脈が、放射状に並び、拡張したcentral draining veinに集まる血管構築をしている。多くの場合、draining veinが脳表の静脈に向かうが、深部静脈に向かう場合もある。

3) 動静脈シャントをもつVM

VMと同じ形態をしているが、動静脈シャントをもつ場合があり、VM with AV shunt, arterialized VM, fistulized VMなどと呼ばれる。血行動態をみる診断法でなければ動静脈シャントをもたないVMと鑑別はできない¹²⁾。動静脈シャントをもつVMは脳出血を起こしやすい。このVM with AV shuntを、VMとAVMを両端に



おく spectrum の中で中間的な存在とする考えや AVM そのものとみる考えがある¹³⁾。動静脈シャントの形成に静脈側の閉塞性変化や静脈性高血圧の関与が示唆されている。

4) 複数種の血管奇形の混在病変

VM と CM の合併はよく知られており、VM の 24–86 % の頻度とされ、テント上よりも、テント下に多い。家族性の CM には VM の合併はなく、多くは孤発性の CM に VM は合併する。VM の流出路に CM が *de novo* で認められることがあり、VM による静脈性高血圧の関与が推測される。出血率は、VM 単独の場合には 0.22–0.68 % であり、CM 単独の場合は 38 % とされるが、両者が合併すると 62–93 % と高くなる¹⁴⁾。VM を含む複数種の病変があり症候性の場合、

VM が原因ではなく、合併する血管奇形が原因であることが多い。また VM 自身が、これら合併する血管奇形の成因という推測もある。VM + CM 以外に VM + CT, VM + CT + CM, CT + AVM などの報告があり、静脈系に共通する病因の存在が推測されている^{13,15)}。これは共通する病因による、VM・CM・CT・AVM といった異なる表現型の病変をみている可能性がある。

血管奇形の病因や病態の解明において、古典的な形態学的なアプローチだけでなく、分子生物学的や分子遺伝学的なアプローチは、今後、実験モデルの開発や high risk の血管奇形の選別、更に血管奇形の治療方法の開発に寄与すると考えられる。

文 献

- 1) Russell DS, Rubinstein LJ: Pathology of the Nervous System, 2nd ed, p345, Williams & Wilkins, New York, 1963.
- 2) Asahara T, et al: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. Science 275: 964–967, 1997.
- 3) Gao PG, et al: Evidence of endothelial progenitor cells in the human brain and spinal cord arteriovenous malformations. Neurosurgery 67: 1029–1035, 2010.
- 4) Lasjaunias P: A revised concept of the congenital nature of cerebral arteriovenous malformations. Interv Neuroradiol 3: 275–281, 1997.
- 5) Brouillard P, Viskula M: Genetic causes of vascular malformations. Hum Mol Genet 16: R140–149, 2007.
- 6) Pawlikowska L, et al: Polymorphisms in transforming growth factor- β -related genes ALK1 and ENG are associated with sporadic brain arteriovenous malformations. Stroke 36: 2278–2280, 2005.
- 7) Leblanc GG, et al: Biology of Vascular Malformations of the Brain NINDS Workshop Collaborators: Biology of vascular malformations of the brain. Stroke 40: e694–e702, 2009.
- 8) Shovlin CL, et al: Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu–Osler–Weber syndrome). Am J Med Genet 91: 66–67, 2000.
- 9) Revencu N, et al: Parkes Weber syndrome, vein of Galen malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RISA1 mutations. Hum Mutat 29: 959–965, 2008.
- 10) Labauge P, et al: Genetics of cavernous angiomas. Lancet Neurol 6: 237–244, 2007.
- 11) Aboian MS, et al: The putative role of the venous system in the genesis of vascular malformation. Neurosurg Focus 27: E9, 2009.
- 12) Komiyama M, et al: Venous angiomas with arteriovenous shunts. Report of three cases and review of the literature. Neurosurgery 44: 1328–1335, 1999.
- 13) Mullan S, et al: Cerebral venous malformation–arteriovenous malformation transition forms. J Neurosurg 85: 9–13, 1996.
- 14) Perrini P, Lanzino G: The association of venous developmental anomalies and cavernous malformations: pathophysiological, diagnostic, and surgical considerations. Neurosurg Focus 21: e5, 2006.
- 15) Awad IA, et al: Mixed vascular malformations of the brain: clinical and pathogenetic considerations. Neurosurgery 33: 179–188, 1993.