

Cobb syndrome (spinal arteriovenous metameric syndrome)

小宮山雅樹

Key words : arteriovenous malformation, Cobb syndrome, metameric syndrome, spinal arteriovenous metameric syndrome

1. Cobb syndrome の古典的疾患概念

Cobb syndrome は、Harvey Williams Cushing (1869–1939 年) のレジデントであった、当時 28 歳の Stanley Cobb によって 1915 年に初めて報告された¹⁾。対麻痺の 8 歳男児の背中の皮膚の母斑 (naevus) と同じ分節に先天性の脊髄腫瘍が認められた症例であった。論文中には heamangioma と記載されたが、実際は動静脈奇形であった。したがって、Cobb syndrome は、同じ分節レベルに認められる脊髄動静脈奇形と皮膚の血管病変 (birth mark) の両者が認められるのが当初の疾患概念であった。皮膚病変は、血管内膜の増殖性を伴わない血管奇形であり、増殖性を伴う血管腫ではない。同じ分節レベルの脊髄血管奇形と皮膚病変の組み合わせの症例報告が Cobb syndrome や cutaneomeningospinal angiomatosis として続いた。

2. 中枢神経系の metameric syndrome

Cobb syndrome と同様に、頭部でも、顔面や網膜の血管奇形と脳の血管奇形の合併が知られ、フランス語圏では、Bonnet-Dechaume-Blanc syndrome として 1937 年に初めて報告され²⁾。英語圏では、Wyburn-Mason syndrome として 1943 年に報告された³⁾。これらの疾患は、その分節性の病変分布を特徴とし、合併する血管奇

形は、動静脈奇形が多いが、多様であった。また Sturge-Weber syndrome では、静脈性血管奇形が同様に、顔面と脳に分節性の分布をすることから、近年、これらをまとめて metameric syndrome や segmental neurovascular syndrome として考えられるようになってきた⁴⁾。したがって、metameric syndrome は、脳や脊髄の発生学的に同じ分節の異なる部位に、複数の血管奇形が認められる場合を指し、古典的には脊髄レベルでの Cobb syndrome が、その疾患概念の始まりであり、近年、Cobb syndrome は spinal arteriovenous metameric syndrome (SAMS) として考えられるようになった。脳における metameric syndrome は、動脈性病変 (動静脈シャント) と静脈性病変 (動静脈シャントのない毛細血管性・静脈性病変) に分類し、それぞれ cerebrofacial arteriovenous metameric syndrome (CAMS) と cerebrofacial venous metameric syndrome (CVMS) に分類される。脊髄における分節と同じ概念で考えられる脳の分節が存在するかは明確ではない点もあるが、脳を 3 つの領域に分けて考えられている。

3. 中枢神経系の分節性

Hox gene による神経管の頭尾方向の位置情報とそれによる分節性の形成により、菱脳 (rhombencephalon) には、菱脳分節 (rhombomere) が形成され⁵⁾。前脳原基には prosomere が形成され

Masaki Komiyama: Department of Neuro-Intervention, Osaka City General Hospital 大阪市立総合医療センター 脳血管内治療科

る⁶⁾。これらは、鳥類やマウスで実証され、ヒトでも同様のメカニズムが考えられている。顔面・頭部の神経堤細胞がmigration後に、血管形成する部位を、内側前脳・外側前脳・外側菱脳の3つの領域に分けている。①内側前脳領域は、鼻部と視床下部の領域(medial prosencephalic group: hypothalamus and nose)であり、②外側前脳領域は、上顎と視床・後頭葉の領域(lateral prosencephalic group: occipital lobe, thalamus, maxilla)で、③外側菱脳領域は、下顎と小脳・橋の領域(rhombencephalic group: cerebellum, pons, mandibule)とされる。発生学的な脳の領域から、それぞれ頭文字がOのOlfactory, Optic, Otic groupsとみることでもできる。この3領域に起こる動静脈シャントをもつmetameric syndromeをCAMSと呼び、それぞれCAMS1, CAMS2, CAMS3とされる。Wyburn-Mason syndromeは、CAMS2に該当する⁷⁾。静脈性病変の場合は、CVMSと呼び、それぞれCVMS1, CVMS2, CVMS3と分けられた⁸⁾。

魚類の菱脳や脊髄では、中枢神経の形態的なsegmental arrangementが認められるが、より高等な脊椎動物では、このようなsegmentationはなくなり、体幹の体節形成の役割は中胚葉が担うようになる⁹⁾。硬膜・椎体骨・筋肉・皮下組織、皮膚は、発生学的に頭尾軸方向のunitである体節(somite, metamere)ごとに形成され、それが頭尾軸方向につながって完成される(-mere: 部分)。脊髄は、ヒトの場合には31個の脊髄分節(myelomere)から形成されるため、その分節に認められる動静脈シャントをもつmetameric syndromeを、SAMSと呼び、その病変レベルを併記すると、SAMS1からSAMS31に分けられる⁹⁾。中枢神経系の脳から脊髄への連続性を考えると、CAMS1, 2, 3とSAMS1-31は、連続したmetameric syndromeと考えられる¹⁰⁾。

4. Metameric syndrome の病因

脊椎動物の血管は、中胚葉由来の細胞(mesodermal cell)から血管内皮が形成され、前脳と

顔面の血管では神経堤由来の神経堤細胞(neural crest cell)から中膜(tunica media)が形成され、中脳より尾側の血管は中胚葉由来の細胞から中膜が形成される。つまり体幹・脊髄レベルでは、血管の内膜も中膜もともに中胚葉起源とされる¹¹⁾。これは、鳥類における知見であるが、脊椎動物の進化の過程でも、強固に維持される血管形成のメカニズムと考えられ、ヒトにおいても同様だと考えられる。神経堤は、第4の胚葉とも呼ばれ脊椎動物だけがもつ特徴であり、神経管が閉塞する頃に、神経堤細胞が、神経堤から顔面や前脳に移動し(cephalic migration)、中胚葉由来の内膜とともに血管を形成する。この神経堤細胞は、Hox geneによる頭尾方向の位置情報をもってmigrationする。

同じ分節レベルの異なった部位に認められる複数の血管奇形、つまりmatameric syndromeの発生メカニズムは、万能細胞でもある神経堤細胞やその周囲の中胚葉細胞が、その原基から同じ分節レベルをこれらの細胞の目的地までmigrationする前に(神経堤細胞の場合、神経管が閉塞する前の第4-5週頃になる)、何らかの刺激(trigger)が働きsomatic mutationが起こり、migration後に、同じ分節の異なる部位に血管奇形が分化・形成されるためとされる。この刺激を受ける時期が早期であるほど、より多くの細胞が影響を受け、metameric syndromeになりやすいとされる。したがって、metameric syndromeは、non-hereditary genetic diseaseということになる。血管奇形は、必ずしも動静脈奇形である必要はなく、広義の血管奇形が、同じ分節レベルで複数個以上、認められる場合もmetameric syndromeと考えられるようになった。つまり血管奇形には、動静脈奇形(arteriovenous malformation: AVM)、動静脈瘻(arteriovenous fistula: AVF)だけでなく、海綿状血管奇形、静脈性血管奇形、毛細血管奇形まで含まれ、これらが、同じ分節の皮膚、皮下組織、筋肉、傍椎体、椎体、硬膜、神経根、脊髄に認められる場合を指す。毛細血管・静脈系(capillo-venous side)の発生異常があればCAMSやSAMSが形成され、静脈・リンパ管系(veno-

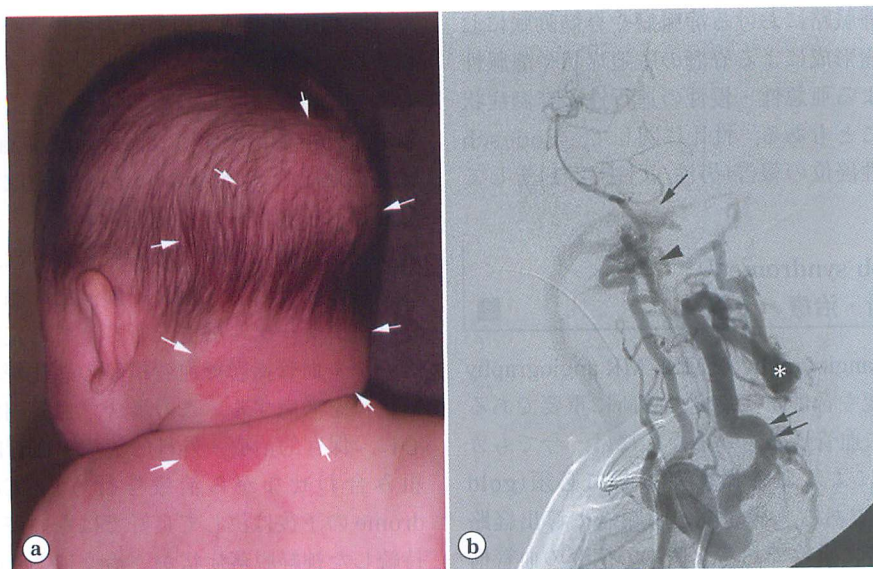


図1 Cobb syndrome (SAMS) 症例

新生児女児，出生時から心不全を呈し，後頭部から後頸部に，拍動性腫瘍とその部の birth mark が認められた。

血管撮影で，主に左後頭動脈，左椎骨動脈，左深頸動脈に栄養される左舌下神経管内動静脈瘻，C2 レベルの椎骨動静脈瘻（硬膜外動静脈瘻），後頸部筋肉内動静脈瘻と筋肉内の動静脈奇形を認め，皮膚の birth mark（毛細血管奇形）と合わせ，古典的な Cobb syndrome，現在の SAMS と診断した。新生児期（日齢5と18）に2回の塞栓術を施行し，心不全は消失した。8年の経過で，残存病変（筋肉内の動静脈奇形）はあるが，神経学的な異常もなく経過している。

a. 4カ月時の皮膚病変。b. 新生児期（日齢5）の左鎖骨下動脈造影の側面像，左舌下神経管内（矢印）とC2硬膜外腔（矢頭）に動静脈瘻を認める，左深頸動脈（2本矢印）に栄養される後頸部筋肉内動静脈瘻（*はシャント部位）も認められる。

lymphatic side) の発生異常であれば CVMS が形成される。したがって，硬膜内の中樞神経系に病変がない場合，例えば傍椎体と皮膚に血管奇形が認められる場合でも，SAMS とされる。

5. Cobb syndrome の特徴

脊髄と椎体・筋肉・皮膚などの脊髄以外の組織は，発生学的に同じレベルにあっても，成長過程の差異から，脊髄の方が吻側に位置する。このため脊髄の栄養動脈である神経根脊髄動脈や神経根軟膜動脈が，椎間孔レベルから，斜め吻側に向かう hair-pin curve の走行からわかるように，これらの動脈が栄養する脊髄分節レベルと椎間孔のレベルが，発生学的に同じレベルの metamere ということになる。

約100年前に，初めて報告されて以来，多く

見積もっても80例の Cobb syndrome が報告されている。最も多い Niimi らの28例の報告は，彼らが同時期に経験した148例の脊髄動静脈奇形の19%にあたり，それらは nidus-type の24例と硬膜内の AVF の4例の脊髄動静脈奇形であった¹²⁾。これらの症例の特徴は，Cobb syndrome でない通常の脊髄動静脈奇形と比較して，nidus-type の動静脈奇形が多い(86% vs 67%)，女性が多い(男性/女性=1/2.5，通常は性差なし)，年齢が若い(発症時年齢19.4 vs 27.7歳)，病変の経時的な拡大や動脈瘤の形成であった。病変のレベルは，脊髄全体で均等して分布しており，79%の症例は，くも膜下出血または脊髄内出血の硬膜内の出血で発症していた。出血について，導出静脈の急性血栓性閉塞による神経症状の悪化も起こり，出血に似た疼痛を伴う。

他、導出静脈路における静脈瘤や脊髄動脈における動脈瘤形成による脊髄の圧迫症状や静脈性高血圧による亜急性・慢性の進行性の脊髄症状を呈することもある。性比に関して、Rodeschらは、男性優位の報告(男性/女性=2/1)をしている¹³⁾。

6. Cobb syndrome の 診断・治療・予後

CT/CT angiography や MRI/MR angiography は脊髄病変や合併する病変の診断に重要であるが、正確に血管構築をみるためには、今でもカテーテルによる血管撮影が診断に必須(gold standard)である。病変部の動脈瘤や導出経路の理解は特に重要である。個々の病変の血管構築・症状で、その治療適応や方法も検討されるべきである。多くの Cobb syndrome は、脊髄の髄内の nidus-type の動静脈奇形があり、その治療は簡単ではなく、その治療目標は、治癒では

なく、現実的には、病変の安定化、つまり残存病変はあるが、出血のリスクを下げることにある¹²⁾。出血のリスクの高い部分(weak point)のみを、glue で治療する target embolization や静脈性高血圧や steal phenomenon を改善する姑息的な塞栓術が、繰り返し行われる。硬膜内の脊髄動脈に動脈瘤が認められる場合は、積極的な治療が望まれる。MR で画像上の悪化がある場合はカテーテル検査を行う。また定期的なカテーテル血管撮影で血管構築の悪化がみられれば治療を考慮する。この場合、血管内治療を中心に、保存的治療・外科的治療・血管内治療を、組み合わせながら治療を行う¹⁴⁾。Cobb syndrome の予後は決して良好ではないが、長期間持続した神経脱落症状が、治療により改善したという報告や改善をみなかった報告など、治療結果は様々であり、神経症状、病変の血管構築、治療に伴うリスクとメリットを個々の症例で、検討し治療を考えるのが現状である。

文 献

- 1) Cobb S: Hemangioma of the spinal cord: associated with skin naevi of the same metamere. *Ann Surg* 65: 641-649, 1915.
- 2) Bonnet P, et al: L'aneurysme cirsoïde de la rétine. (Aneurysme racémeux) Ses relations avec l'aneurysme cirsoïde du cerveau. *Le Journal Medical de Lyon* 18: 165-178, 1937[cited in Bhattacharya 2001].
- 3) Wyburn-Mason R: Arteriovenous aneurysm of midbrain and retina, facial naevi and mental changes. *Brain* 66: 163-203, 1943.
- 4) Krings T, et al: Segmental neurovascular syndromes in children. *Neuroimaging Clin N Am* 17: 245-258, 2007.
- 5) Lumsden A, Keynes R: Segmental patterns of neuronal development in the chick hindbrain. *Nature* 337: 424-428, 1989.
- 6) Puellus L, Rubinstein JL: Expression patterns of homeobox and other putative regulatory genes in the embryonic mouse forebrain suggest a neuromeric organization. *Trends Neurosci* 16: 472-479, 1993.
- 7) Bhattacharya JJ, et al: Wyburn-Mason or Bonnet-Dechaume-Blanc as cerebrofacial arteriovenous metamerism syndrome (CAMS). A new concept and a new classification. *Interv Neuroradiol* 7: 5-17, 2001.
- 8) Ramli N, et al: Cerebrofacial venous metamerism syndrome (CVMS) 3: Struge-Weber syndrome with bilateral lymphatic/venous malformations of the mandible. *Neuroradiology* 45: 687-690, 2003.
- 9) Matsumaru Y, et al: Multifocal and metamerism spinal cord arteriovenous malformations. Review of 19 cases. *Interv Neuroradiol* 5: 27-34, 1999.
- 10) Wong IY, et al: Craniofacial arteriovenous metamerism syndrome (CAMS) 3—a transitional pattern between CAMS 1 and 2 and spinal arteriovenous metamerism syndromes. *Neuroradiology* 45: 611-615, 2003.
- 11) Etchevers HC, et al: The cephalic neural crest provides pericytes and smooth muscle cells to

- all blood vessels of the face and forebrain. *Development* **128**: 1059–1068, 2001.
- 12) Niimi Y, et al: Spinal arteriovenous metamerism syndrome: clinical manifestations and endovascular management. *AJNR Am J Neuroradiol* **34**: 457–463, 2013.
 - 13) Rodesch G, et al: Classification of spinal cord arteriovenous shunts: proposal for a reappraisal—the Bicêtre experience with 155 consecutive patients treated between 1981 and 1999. *Neurosurgery* **51**: 374–380, 2002.
 - 14) Linfante I, et al: Spinal arteriovenous malformation associated with spinal metamerism syndrome: a treatable cause of long-term paraplegia? *J Neurosurg Spine* **16**: 408–413, 2012.

