

総説

Review

発生・解剖・遺伝からみた脳血管病変*

小宮山 雅樹**

Key words embryology, genetics, anatomy, cerebrovascular disease, pathogenesis

No Shinkei Geka 45(2) : 103 - 115, 2017

I. はじめに

脳血管病変は、頸部血管を含めた脳血管の異常であり、種々の原因による正常な脳血管の解剖学的構築や生理的な状態からの逸脱と考えられる。脳動静脈奇形 (arteriovenous malformation : AVM) を代表とする先天性疾患では、「生下時に病変がある＝生まれつき」、つまり、病変の形成は出生前であると考えがちである。この発想の裏には、「出生までにすべての血管の発生過程は終了し、その異常は出生時のまま成人まで維持される」という考えがある。しかし、原因遺伝子の変異に起因することが判明している疾患であっても、出生後に病変が形成されることも多く、出生を境に先天性疾患と後天性疾患を区別することは正しくなく、病因の理解を困難にする¹⁾。

本稿では、発生・解剖・遺伝学的視点から、受精、出生、成熟、老化という時系列の中で種々の脳血管病変を概観することを試みた。このような視点は、血管病変の病因・病態を考える上で重要

であり、多くの示唆を与えてくれる。脳血管の発生や個々の疾患の記載は誌面の関係で十分ではなく、参考文献を参照してほしい。

II. 脳血管の発生

ヒトゲノム計画が2003年に終了し、全ゲノムが解析された時、すべての血管発生や疾病形成のメカニズムが解明されると思われた。一方で、ヒトの遺伝子は23,000しかないことがわかり、その少なさに誰もが驚いた。血管の発生は遺伝学的に決まったプログラムに沿って進行し、脈管形成 (vasculogenesis)、血管新生 (angiogenesis)、さらに remodeling や apoptosis と進行し、vascular tree が形成される。血管病変の形成メカニズムがすべてわかっているわけではないが、ある時期（多くは発生初期）に病変の一因となり得る一次要因 (primary or causative trigger) に曝され、病変を形成するとしても、次の二次要因 (secondary or revealing trigger) までの間 (latent period)、形態は正

*Cerebrovascular Diseases from the Perspective of Embryology, Anatomy, and Genetics

**大阪市立総合医療センター脳血管内治療科, Masaki KOMIYAMA, M.D., Department of Neuro-Intervention, Osaka City General Hospital

〔連絡先〕小宮山雅樹＝大阪市立総合医療センター脳血管内治療科 (〒534-0021 大阪市都島区都島本通 2-13-22)

Corresponding author : Masaki KOMIYAMA, M.D., Department of Neuro-Intervention, Osaka City General Hospital, 2-13-22 Miyakojima-Hondori, Miyakojima-ku, Osaka 534-0021, JAPAN

常の状態を保つ (dormant defect). Primary trigger から revealing trigger までの期間は疾患によって異なり、血管奇形はその異常が早期に現れるほど、大きな病変や複数の病変となりやすく、遅れて現れるほど病変は限局し小さな病変となる²⁶⁾。脳血管病変は、多かれ少なかれ遺伝的因子と環境因子が規定していると考えられていたが、実際は、多数の環境因子以外に、より複雑な因子 (epigenome, transcriptome, proteome など) が多く関わっている。で上がった脳血管の構築・病変は、正常、変異 (variant, anomaly), 異常 (abnormality) に分けて考えることができる。「変異」は anomalous な構築であるが、症候性ではない場合を指す。

1. 内頸動脈の発生

遺伝子の中にヒトの過去の進化情報が隠されているように、内頸動脈は1本の管の形態であるが、進化発生学的には、5億年前に出現した脊椎動物の過去数億年の脳動脈の進化の記憶をとどめており、いくつかの segment から構成されると考えられる (segmental identity)²⁷⁾。個々の segment は形態学的には見えないが、その背景にある原始動脈、動脈・静脈の関係、周囲の髄液環境、脳組織との関係は segment ごとに特異的である。

Lasjaunias ら²⁷⁾は、頸部分岐から後交通動脈までの内頸動脈は7つの segment から形成されると提唱しているが、原始動脈や背景の考え方によってより多い segment が想定され、舌下神経動脈や上下垂体動脈も分岐点と考えられる¹⁵⁾。ここで重要なのは segment の数よりも考え方である。各 segment、特に血管内膜は、種々の刺激に異なった反応をする。左右の第3鰓弓動脈と背側大動脈から胎生の3.5週頃に原始内頸動脈が形成され、終脳の栄養動脈となる。発生初期にこの内頸動脈が形成されなければ、大脳半球は形成されないの、出生まで至らないと思われる。つまり内頸動脈がまったく一度も形成されないという意味の無形成 (agenesis) はなく、発生初期に内頸動脈とそれに栄養される大脳半球が形成され、その後何らかの理由で内頸動脈が消退し、その血流を補う側副路が形成され、これが内頸動脈形成不全・無

形成となる。このように、ある時点で、本来あるべき血管が存在しない場合、その血管が形成されない場合と消退した場合があることを、常に考える必要がある。発生過程で大動脈弓のかなりの部分が消退し、一部が残存しているのがその1例である。いったん形成された特定の segment の動脈が、出生後に狭窄・閉塞していく segmental disease の1つに Willis 動脈輪閉塞症がある。

2. 脳動脈の発生

脳動脈の発生については Padget の論文が詳しい³⁶⁾。胎生28~29日(4~5 mm)には原始内頸動脈が前脳・中脳を直接に、後脳は carotid-vertebrobasilar anastomoses (CVBA) を介して栄養する。CVBA には、近位から順に、proatlantal artery, hypoglossal artery, otic artery, trigeminal artery があり、一対の ventral longitudinal neural artery につながり、数日後にはすべて消退するが残存する場合もある。Trigeminal artery の残存が一番多く、脳底動脈にはつながらず小脳動脈だけを栄養する variant もある¹²⁾。原始内頸動脈は頭蓋内で前脳を栄養する吻側枝と中脳を栄養する尾側枝に分かれ、吻側枝の olfactory artery と前脈絡叢動脈が choroidal arcade を作り、終脳を栄養し、尾側枝は Willis 動脈輪の後半を形成する。

胎生29日(5~6 mm)には CVBA が消退し、尾側枝が ventral longitudinal neural artery につながり後交通動脈が形成され、次いで ventral longitudinal neural artery が正中で fusion して形成される脳底動脈につながる。

胎生32日(6~7 mm)には、新たに頸部 C1~C7 の segmental artery から形成された椎骨動脈と脳底動脈がつながる。胎生35日(7~8 mm)には前交通動脈、初期の中大脳動脈、後脈絡叢動脈、中脳動脈などが発達する。胎生5~7週には脈絡叢動脈(前大脳動脈の脈絡叢枝、前・後脈絡叢動脈)がさらに発達する。胎生2カ月前後には脈絡叢に代わり脳実質を栄養する穿通枝が発達する。後大脳動脈の P2 部以遠には、のちに前脈絡叢動脈の皮質枝の大半が移行され (distal annexation)、椎骨動脈が終脳の後方を栄養するようになり、皮質動脈が発達していく¹⁵⁾。脳動脈の variation

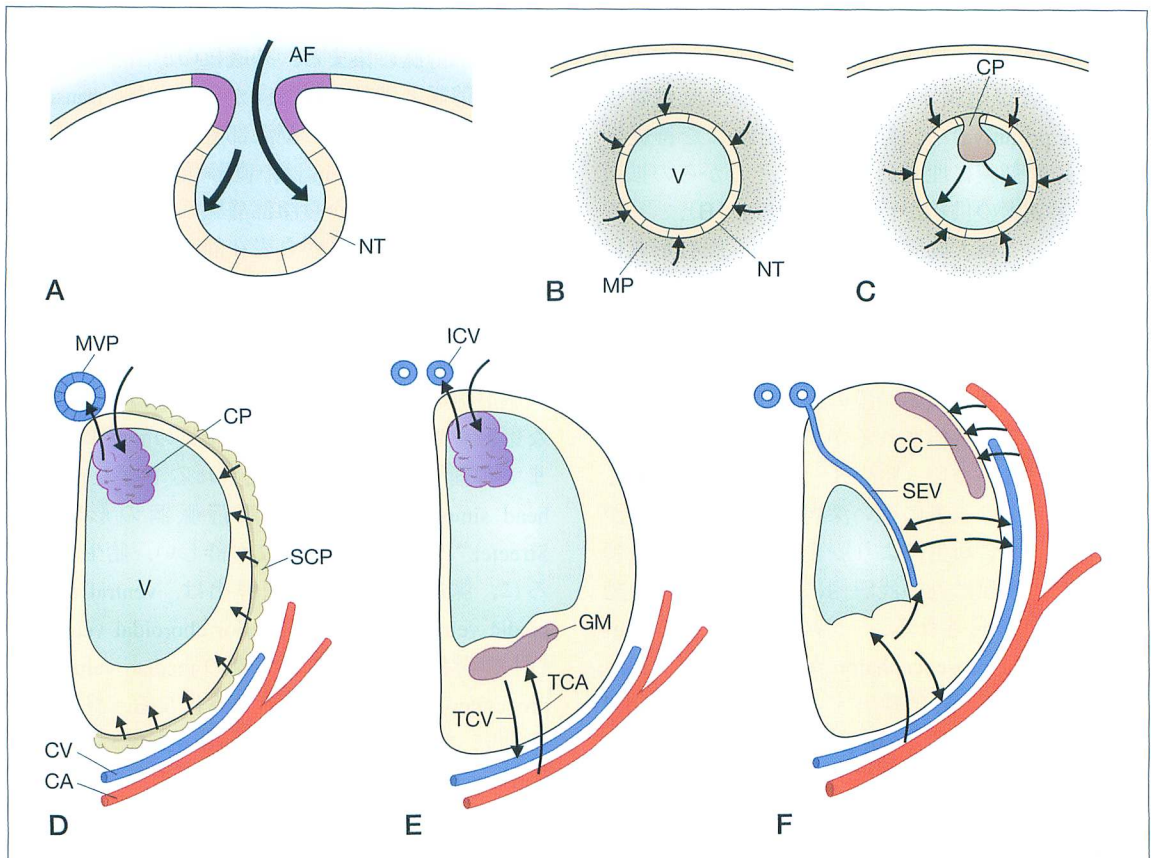


Fig. 1 Development of parenchymal vessels of the brain. **A:** Before closure of the neural tube (NT), nutrition is delivered via diffusion from the amniotic fluid (AF) at 2-4 weeks of gestation. **B:** After closure of the NT, the meninx primitiva (MP) provides nutrition via diffusion at 5-6 weeks. **C:** Invaginated choroid plexus (CP) and MP provide nutrition still via diffusion at the choroidal stage (6-11 weeks). **D:** Small vessels from the superficial capillary plexus (SCP) perforate the brain parenchyma. The basic superficial cerebral arterial system appears at this stage. The transitory median vein of the prosencephalon (MVP) drains the CP fed by the choroidal arteries (anterior cerebral and anterior choroidal arteries). **E:** To provide nutrition to the germinal matrix (GM), which requires high energy, the transcerebral arteries (TCAs) and transcerebral veins (TCVs) develop ventrally from the superficial capillary plexus (until 20 weeks). The rostral portion of the median vein regresses eventually, and internal cerebral veins (ICVs) appear bilaterally. **F:** With the development of the subependymal veins (SEVs), the deep venous system, including the ICVs, is established. Owing to the enlargement of the cerebral cortex (CC), which now requires high energy in dorsal developing pallium, peripheral cortical arteries (distal anterior, middle, and posterior arteries) develop, and superficial and deep drainage systems are established in the third trimester and postnatal period.

[Abbreviations] AF: amniotic fluid, CA: cerebral artery, CC: cerebral cortex, CP: choroid plexus, CV: cerebral vein, GM: germinal matrix, ICV: internal cerebral vein, MP: meninx primitiva, MVP: median vein of the prosencephalon, NT: neural tube, SCP: superficial capillary plexus, SEV: subependymal vein, TCA: transcerebral artery, TCV: transcerebral vein, V: ventricle

(duplication, fenestration, aberrant origin など)は、それぞれの局所で異なる血行動態への適応の過程で起こる。

3. 脳実質内の血管の発生

中枢神経系の発生は胎生 2 週の前腸陥入 (gas-

trulation) で始まり、次いで胎生 3 週に中胚葉の作用により外胚葉に神経板 (neural plate) が誘導される。神経板、神経ヒダ、そして神経管を形成する過程は神経管形成 (neurulation) と呼ばれる。

神経管が閉鎖する前の時期には、酸素や栄養素の供給は羊水からの拡散で行われる (Fig. 1A)。

初期の神経管は1層の丈の高い神経上皮細胞からなり、脳室面から脳表面まで達している。胎生4週に神経管が閉鎖すると、その役割は原始髄膜(meninx primitiva)に移される。閉塞した神経管は厚い原始髄膜に埋もれており、そこからの拡散により栄養素の供給が行われる(Fig. 1B)。

次いで、背側大動脈と主静脈から、脈管形成により原始髄膜に髄膜血管網(meningeal meshwork)が形成される。3脳胞となった神経管の前脳と後脳の脳室内へ原始髄膜が侵入し、脈絡叢を形成し、脳室側と原始髄膜の両者からの拡散で神経管に栄養素が供給されるが、脳実質内に血管はまだ発達していない(胎生5~8週)⁴⁰⁾(Fig. 1C)。原始髄膜の中の脳表に近い深層側に毛細血管網が形成され、血管新生により脳表側に向けて脳血管が進入し、硬膜に近い浅層側に、のちの脳表の動脈・静脈が形成される。一時的に存在するmedian vein of the prosencephalonが前脳背側に現れ、脈絡叢からの静脈を導出する。このchoroidal stage(胎生6~11週)の脳動脈の構築が、ほぼそのまま成人の脳動脈の構築の基本になるが、脳静脈の構築は脳の形態に合わせ出生後も変化し続ける(Fig. 1D)。脈絡叢の導出路のmedian vein of the prosencephalonの吻側は消退し、胎生11週頃にその役割を内大脳静脈に移す。

終脳の拡大には、胎生8週頃までの傍脳室のgerminal matrixの発達と、妊娠第3期の大脳皮質の発達が関係し、この2カ所の増加するエネルギー需要に対して、それぞれの部位で異なる時期に脳血管が発達する。まず原始髄膜から進入した血管網は、初期には動脈・静脈の区別はないが、脳深部で動脈と静脈がループを形成するようになり、ループ内の血流の方向で動脈・静脈が決定される。まず神経管の腹側から、傍脳室のgerminal matrixを栄養する穿通枝(transcerebral artery)と、腹側脳表に導出するtranscerebral veinが発達する(Fig. 1E)。

その後、エネルギーの需要が大脳皮質に移り、大脳の新皮質の脳表の動脈や静脈が発達していく(Fig. 1F)。脳動脈の構築は脳室に向かうcentripetal patternであるが、脳静脈は、表在静脈と深部静脈の両者に導出されるため、superficial medullary

veinが表在静脈へ、deep medullary veinが脳室周囲の深部静脈に集まる。基底核の導出静脈も、腹側表在静脈と深部静脈に向かう。また、transcerebral veinは脳表静脈と脳深部静脈を直接結ぶ³⁵⁾。このtranscerebral veinは、直静脈洞閉塞や硬膜動静脈瘻で直静脈洞から深部静脈系へ血流が逆流した時に、深部静脈系から表在静脈系への側副路になる。

4. 脳静脈の発生

脳静脈の発達は複雑で、脳と頭蓋の発達に大きな影響を受ける。脳表の原始髄膜の静脈導出は、まず神経管の腹外側に形成される1対のprimary head sinusが担う。脳硬膜静脈洞の形成は、Streeter⁴⁴⁾やPadget³⁷⁾の論文が詳しい。胎生6週ごろに、脈絡叢からの静脈導出は、ventral diencephalic veinから両側のsuperior choroidal veinに移行し、背側に形成される1本のmedian vein of the prosencephalonに流入するようになる。終脳は、初期には脳腹側からgerminal matrixへ向かうtranscerebral vesselにより還流される。

次いで深部静脈系が発達し、脳実質から脳表静脈に向かうsuperficial drainageと、傍脳室の上皮下静脈へ向かうdeep drainageのdual patternの静脈導出となる。内大脳静脈が両側に形成されmedian veinの後方につながり、胎生10週頃までに脈絡叢の血流は低下し、median veinの前方は退縮し、内大脳静脈の血流はガレン大静脈(太いbridging veinと考えられる)から直静脈洞に導出される¹⁶⁾。Median veinが遺残し、動静脈シャントが形成されればガレン大静脈瘤となる。

原始テント静脈は終脳静脈(後の中大脳静脈)を集め横静脈洞に導出するが、拡大する終脳のため横静脈洞側が閉塞し、新たな導出路として、浅中大脳静脈と脳底静脈(basal vein)に流入する深中大脳静脈が発達する。浅中大脳動脈の導出先にはいくつかの選択あり、系統的進化の順に横静脈洞(最も原始的な原始テント静脈の遺残形態で、テント静脈洞を経由する)、上錐体静脈洞、中頭蓋窩の導出静脈、latero-cavernous sinus、海綿静脈洞(最も進化した形)がある。脳底静脈は終脳・間脳・中脳由来の3つの部分からなる新しい

静脈から構成され、導出路にはいくつかの選択があり、これも系統的進化の順に上錐体静脈洞、横静脈洞（テント静脈洞を經由）、直静脈洞（テント静脈洞を經由）、ガレン大静脈がある。静脈の進化情報が中大脳静脈や脳底静脈の導出 pattern に見出せることは興味深い。前述のように脳動脈の構築が概ね胎生 2 カ月で決まるのに比べ、脳静脈の構築は出生後も続き、2 歳ごろまで変化する。

Ⅲ. 血管病変—その構築と構成要素—

脳血管の循環は、脳動脈-穿通動脈-毛細血管-髄質静脈-脳静脈で構築されている。脊髄、脳幹、大脳（半球）での基本の動脈構築は、腹側正中部で同側支配の centripetal pattern を呈する穿通枝と、背側表面から centripetal pattern を呈する穿通枝である。大脳では subpallium を栄養する穿通枝と pallium を栄養する穿通枝が該当する²⁰⁾。多数ある動静脈シャント疾患の病変の主座は、毛細血管-静脈間の細静脈（post-capillary venule）である²¹⁾。ある血管病変の血管構築で、通常見ない動脈や静脈があったとしても、基本的に解剖学的によく知られた血管が蛇行・変位・拡張・細径化・閉塞・狭窄などと修飾されたもので、まったく存在しない血管が認められることはない。

1. 神経管の領域化

神経管は、発生初期に前後軸（原腸陥入前に決定される）と背腹軸が決定し、胎生 4 週で神経管が閉塞した後も、前後・背腹軸に沿って領域化（regionalization）が進行する。

脊髄では発生学的に相同な 1 つの髄節（myelomere）の構築が組織発生単位（histogenetic unit）となり、その body plan を少しずつ変更しながら（metamorphosis）、繰り返す構造をとる（metamerism）。脳の構築も脊髄よりも複雑であるが neuromere を組織発生単位として形成されている。Neuromere は compartment という概念で表され、この中での細胞の移動は自由であるが、compartment 外への移動は制限される。Neuromere の境界は *Hox* 遺伝子のような転写因子の発現境界でもある。組織発生単位は、菱脳に 11、峽部（中脳・

菱脳境界部）に 1、中脳に 2、間脳に 6、終脳に 16 の合計 36 個あり、単位ごとに領域特異性の遺伝子が発現している³⁸⁾。終脳は、大脳皮質と基底核に分けられ、大脳皮質は原皮質（medial pallium）、大脳新皮質（dorsal pallium）、嗅皮質（lateral pallium）、扁桃体・前障（ventral pallium）に、基底核は線条体（lateral ganglionic eminence）と淡蒼球（medial ganglionic eminence）に分けられ、さらに 16 に細領域化される。進化の過程で脊椎動物が獲得した body plan は簡単には変化せず、種を超えて遺伝子の中に保存されている。

神経管には脊索（notochord）によってもたらされる蓋板（roof plate）・翼板（alar plate）・基板（basal plate）・底板（floor plate）という背腹軸に沿った領域化も認められる。翼板からは介在ニューロンが、基板からは運動ニューロンが発生する。領域化は神経組織だけでなく、脳動脈もこの領域化のルールを守りながら脳組織を栄養している²⁰⁾。AVM の部位もこの neuromere を単位としており、AVM の栄養動脈はその部位で決まってくる。脊髄の動脈は metameric な構築をしているが、静脈は動脈と異なり、局所の passive demand によってその構築が決まるため、脊髄の導出静脈は metameric な支配とは無関係に発達する。脳の動脈・静脈の基本構築は、脊髄のそれに類似していて、相同性（homology）がみられる。この相同性の背後には、脊椎動物共通にみられる神経管の分節性が関与している。

2. 神経堤の役割

神経堤（neural crest）は第 4 の胚葉と呼ばれ、脊椎動物が新たに獲得した多能性の細胞群である。神経堤細胞は、神経管が閉じる胎生 4 週頃に、皮膚と神経管に挟まれた領域から目的とする領域に定まったルートを移動する過程で、経路にある組織と interaction（cross talk）が生じることによって、その将来の運命が決定され、末梢神経系（感覚ニューロン）や頭部の間葉組織となっていく²⁰⁾。血管の中膜の構築にも神経堤細胞は寄与しており、元は同じ神経分節レベルにあった中胚葉細胞と神経堤細胞から構成される血管奇形が、同じ分節の異なった部位に形成された場合には、

metameric 症候群と呼ばれる¹⁾ (後述)。脳の metameric な AVM は Wyburn-Mason 症候群⁴⁶⁾で、脊髄のそれは Cobb 症候群⁴⁾である。脳の metameric な静脈性血管奇形には Sturge-Weber 症候群⁴³⁾が該当する。PHACE 症候群も神経堤細胞の発生過程の異常とされている。前脳を囲む原始髄膜は、後部間脳と中脳から移動してきた神経堤細胞由来であるが、中脳・後脳・脊髄のそれは中胚葉性である。したがって血管を構成する細胞の起源も、前脳と中脳・後脳では異なる。脳動脈では Willis 動脈輪のレベルでこの由来する細胞が異なる。

3. 脳血管奇形

脳血管奇形は 1966 年に病理学的に capillary telangiectasia, cavernous angioma (cavernous malformation), venous angioma (venous malformation), arteriovenous malformation (AVM) の 4 型に分類された³²⁾。この分類以降に脳硬膜動静脈奇形の疾患概念が確立した。また既成の分類や疾患概念には当てはまらない developmental venous anomaly (DVA) with AV shunt⁷⁾ や cerebral proliferative angiopathy (CPA) も知られる。脳血管奇形に限らず、血管奇形の責任遺伝子の変異はいくつかの疾患で明らかになってきた²⁾。血管奇形は腫瘍性病変のように増殖はせず、通常、身体の成長に比例して増大するのみである。稀に増大する血管奇形の多くは、顕在化していない遺伝子異常を持つ病変部分 (dormant defect) が顕在化するためである²⁶⁾。虚血や血栓化などへの反応である high-flow angiopathy や secondary angiogenesis のような脳血管奇形の周辺部の変化が、脳血管奇形の拡大の原因であることが多い。

4. 頭頸部の血管性腫瘍と血管奇形

頭頸部領域では、血管奇形と腫瘍性病変の鑑別が正しく行われず、長らく両者とも「血管腫 (hemangioma)」と呼ばれてきた。1982 年に臨床症状、病理組織所見、自然経過から血管性腫瘍と血管奇形に分類することが提言されたが、現状はあまり変わっていない³⁴⁾。このコンセプトは、現在の The International Society for the Study of

Vascular Anomalies (ISSVA) の分類で採用されており、頭頸部の血管病変はこの分類を基本に考えるべきである。血管性腫瘍の代表が乳児血管腫であり、血管奇形はその構成要素により、毛細血管奇形、静脈奇形、リンパ管奇形、動静脈奇形・瘻に分けられ、病変によってはこれらが混在する¹⁴⁾。リンパ管は静脈より発生するため、リンパ管奇形と静脈奇形が混在することは多い。

IV. 各 論

1. 内頸動脈形成不全・無形成

一側や両側の内頸動脈の形成不全・無形成がある場合、その側副路として前交通動脈や後交通動脈が使われる以外に、いわゆる carotid rete や中耳を通る aberrant course の内頸動脈 (発生学的には上行咽頭動脈の inferior tympanic branch と、第 2 鰓弓動脈の背側部分を使っている) などが使われる場合がある³⁰⁾。内頸動脈が頸部分岐部から無形成であっても、後交通動脈が同側の中大脳動脈を栄養している場合は、この後交通動脈から遠位部は内頸動脈である。内頸動脈管の無形成が内頸動脈の無形成の証明とされるが、頭蓋底の骨形成は内頸動脈の形成よりも遅れることや、骨 CT をよく観察すると内頸動脈管の痕跡がうかがわれることが多く、内頸動脈の無形成を証明するものではない。内頸動脈の無形成自体は病的ではないが、側副路に血行動態的なストレスがかかり、嚢状動脈瘤 (脳底動脈先端部の動脈瘤など) ができることがあるため、定期的な経過観察が必要である。後述の PHACE 症候群 (Fig. 2) でも内頸動脈無形成を合併するため、長期的な経過観察が必要である。

2. 脳動脈の variations

脳動脈の variation や遺残動脈には、CVBA, median artery of the corpus callosum, azygos anterior cerebral artery (両側の前大脳動脈が正中で fusion したと考えられる), fenestration (発生初期の plexiform の血管網の構造の遺残と考えられる), 中大脳動脈の duplication, early bifurcation, accessory middle cerebral artery (Heubner artery が皮質動

Fig. 2 Agenesis of the internal carotid artery in the PHACE syndrome. This CT angiography of a 10-year-old girl with infantile hemangioma of the right face and right cerebellar atrophy shows bilateral agenesis of the internal carotid arteries. Although agenesis of the internal carotid artery is commonly asymptomatic, the agenesis associated with the PHACE syndrome may present with ischemic symptoms. The **arrows** indicate the middle cerebral arteries.



脈を取り込んだとも考えられる)¹¹⁾、広範囲の皮質枝をもった前脈絡叢動脈などがあるが、血行動態的に問題になることは通常ない¹⁵⁾。脳動脈の variation や遺残原始脳動脈と嚢状脳動脈瘤の合併の因果関係を論じた論文も多数あるが、基本的に両者の合併は偶然とされている³⁾。

3. Willis 動脈輪閉塞症 (spontaneous occlusion of the circle of Willis)

1950 年代後半になり、日本の脳神経外科の先達たちは、若年者で片麻痺を発症し脳血管撮影で奇妙な画像を呈する疾患に気づき、強い関心を示した⁴²⁾。先天性説 (奇形説) と後天性説 (側副血行説) がぶつかり合い、種々の疾患名がつけられたが、最終的にもやもや病⁴⁵⁾と Willis 動脈輪閉塞症²⁴⁾という病名が残った。近年、*RNF213* 遺伝子の p. R4810K 変異がもやもや病の 70~90% の症例に認められるため、*RNF213* 遺伝子は感受性遺伝子として認識されるようになった^{10, 31)}。しかし Down 症候群、neurofibromatosis type 1、動脈硬化性中大脳動脈閉塞症などを合併する類もやもや病でも、*RNF213* 遺伝子の変異が 20~70% に認められるため³³⁾、もやもや病の疾患概念や診断基準に再考が求められている。病態の本質は内頸動脈の segmental vulnerability の一表現型であり、側副血行路 (もやもや血管) ではない。私見であるが、もやもや血管の有無にかかわらず、類もやもや病

や一側もやもや病も含めた内頸動脈の末端近傍の進行性狭窄・閉塞を呈する疾患の全体を Willis 動脈輪閉塞症としたほうが、科学的である^{20, 22)}。

4. Developmental venous anomaly (DVA)

脳動脈の構築が概ね終わる胎生 2 カ月より後も脳静脈の発生・変化は続くが、この頃に、脳表の皮質静脈に血栓性閉塞など、何らかの event が起こり髄質静脈の発生が停止すると、その髄質静脈が拡張したまま残存するため、collecting vein から脳表静脈 (70%) や脳深部静脈 (20%)、またはその両者 (10%) に導出する DVA (以前は静脈性血管奇形や静脈性血管腫と呼ばれた) が形成される。DVA の構築は、静脈の形成異常ではなく、正常範囲の極端な variation という概念で考えられている²⁵⁾。DVA に頭蓋内の cavernous malformation が合併することはよく知られているが、頭頸部の静脈奇形や Sturge-Weber 症候群にも合併する。DVA と同じ構築をしているが動静脈シャントを呈する症例があり、DVA with AV shunt, venous angioma with AV shunt¹²⁾ など、いろいろな名称で呼ばれている (Fig. 3)。血管撮影では境界不明瞭な blush が動脈相早期に出現し、放射状に並ぶ拡張した髄質静脈が collecting vein に集まり、脳表または深部静脈に導出する様子が認められる。AVM に認められる nidus はない。DVA with AV shunt として過去に報告された症例には、DVA

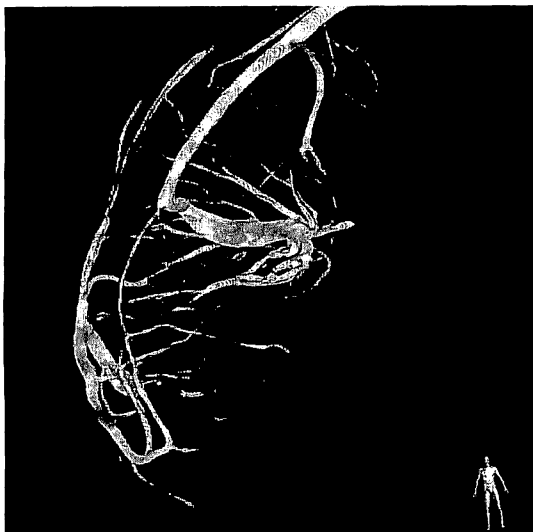


Fig. 3 Developmental venous anomaly (DVA) with arteriovenous (AV) shunt. This CT angiography of a 31-year-old woman shows the typical umbrella appearance of DVA in the right frontal lobe, but this lesion presents with AV shunt on catheter angiography (not shown). This lesion is to be differentiated from AV malformation with predominantly dilated medullary veins.

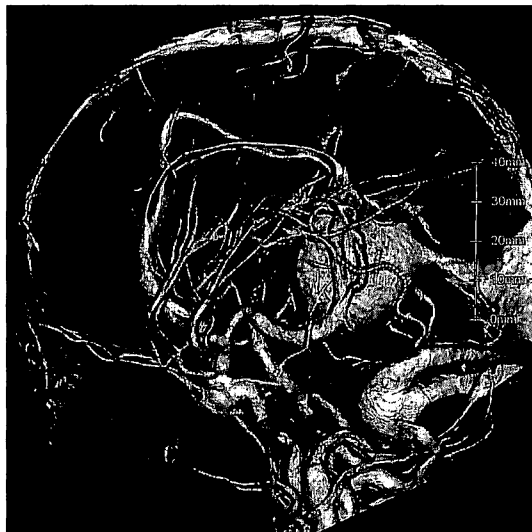


Fig. 4 Vein of Galen aneurysmal malformation. This CT angiography of a 6-month-old boy shows a choroidal type of vein of Galen aneurysmal malformation. This anomaly is a consequence of the persistence of the median vein of the prosencephalon, in other words, the development arrest of the choroidal stage.

と同じ構築のものと、拡張した髄質静脈が放射状に並ばない medullary pattern の AVM (venous-predominant parenchymal AVM⁷⁾) があると思われる。DVA with AV shunt を動静脈シャントの速い群と遅い群に分けて、前者に対しては外科的摘出やガンマナイフ治療を勧める報告があるが⁹⁾、コンセンサスは得られていない。

5. ガレン大静脈瘤 (vein of Galen aneurysmal malformation) (Fig. 4)

ガレン大静脈瘤は胎生 6～11 週の深部静脈系の発生異常と考えられ、本来消退する median vein of the prosencephalon が遺残・拡張したもので、内大脳静脈は形成されないか、形成されても静脈瘤と交通しないとされた。実際には、正常な内大脳静脈が少なくとも 1 側には形成され、交通性があることが多い³⁹⁾。通常、脳動静脈瘻のシャントは軟膜下に存在するが、ガレン大静脈瘤のシャントはくも膜下腔の cavum velum interpositum に存在する。血管構築は多数の栄養動脈が arterial maze と

呼ばれる血管網に集まる choroidal type と、瘤壁に数個の動静脈シャントを形成する mural type に分けられる。Choroidal type は新生児に多く、mural type は乳児に多い。脳動静脈瘻と流出路の閉塞性変化により拡張した瘤をもつ vein of Galen aneurysmal dilatation と mural type との鑑別が難しい場合も多い¹⁹⁾。発症時期により特徴的な症状を呈し、新生児期には心不全、乳児期は水頭症や巨頭症で発症し、幼児期は出血、精神発達遅延、痙攣などで発症する⁶⁾。治療は liquid glue による経動脈的塞栓術が第一選択とされ、経静脈的塞栓術は正常な深部静脈と静脈瘤の交通性から出血のリスクが高いとされる。治療で動静脈シャントが消失した場合の深部静脈系の導出は、内大脳静脈（存在すれば）から直静脈洞を経由して静脈洞交会に向かう場合と、transcerebral vein、特に transthalamic vein を介して腹側の表在静脈に向かう場合がある。



Fig. 5 Dural sinus malformation. This fetal MR image at 8 months of gestation shows the dilated huge posterior dural lake (arrows) with dural AV shunts. The pathogenesis of "congenital" dural AV fistula in this fetus may be similar to that of "acquired" dural AV fistulas in adulthood.

6. 硬膜静脈洞奇形（新生児の硬膜動静脈瘻） （dural sinus malformation）（Fig. 5）

胎生の6カ月頃から新生児期にかけ超音波検査で診断される「先天性」の硬膜動静脈瘻である¹³⁾。動静脈シャントのまったくない硬膜静脈洞奇形も知られている⁸⁾。胎生4～7カ月頃の横静脈洞は大きく拡張変化するので、その形態が遺残し、そこに動静脈シャントが形成されると考えられる。小児の硬膜動静脈瘻にはほかに infantile type と adult type がある。「後天性」とされる大人の硬膜動静脈瘻と異なり、硬膜静脈洞奇形は、後頭部の静脈洞交会や横静脈洞が巨大に拡張した venous lake の壁に、中硬膜動脈や後頭動脈の硬膜枝が大きな動静脈シャント（直接シャントと微細な硬膜内シャントがある）を形成し、出生前は胎児水腫で、新生児期には心不全で発症する。大人の硬膜動静脈瘻とはまったく形態は異なるが、血栓形成や静脈性高血圧の関与が推定され、恐らく病因に



Fig. 6 Pial arteriovenous fistula in hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT). This CT angiography of a 26-year-old man with HHT type 1 shows a huge, left parieto-occipital direct AV fistula fed by the left posterior cerebral artery.

は共通のメカニズムが働いており、形態が大きく異なるのは、発症時期の違い、つまり脳静脈洞の可塑性や反応性が胎児と大人で異なるためだと考えられる。硬膜動静脈瘻は後天性であるという疾患概念は、病因論的には正しくない。

7. 脳動静脈瘻（arteriovenous fistula）（Fig. 6）

脳動静脈瘻は、遺伝性（症候群性）に起こる場合と、孤発性に起こる場合がある。前者には遺伝性出血性毛細血管拡張症（hereditary hemorrhagic telangiectasia：HHT）と capillary malformation-AVM（CM-AVM）があり、孤発性の脳動静脈瘻もそのような背景がわかっていないだけで、恐らく未知の遺伝要因があると思われる。HHTもCM-AVMも常染色体優性遺伝を行うが、同じ遺伝子変異であっても家族内、家族間でその表現形が異なるのは興味深い。

HHTは原因遺伝子として *endoglin* と *ALK1* 遺伝子変異が明らかになっており、これらは血管新生に関係する TGF- β の経路に関係する膜タンパクのハプロ不全（正常タンパク質の量的減少）が原因とされる。HHTは、鼻出血、皮膚・粘膜の毛細血管拡張症、内臓器のAVM（脳・脊髄、肺、肝

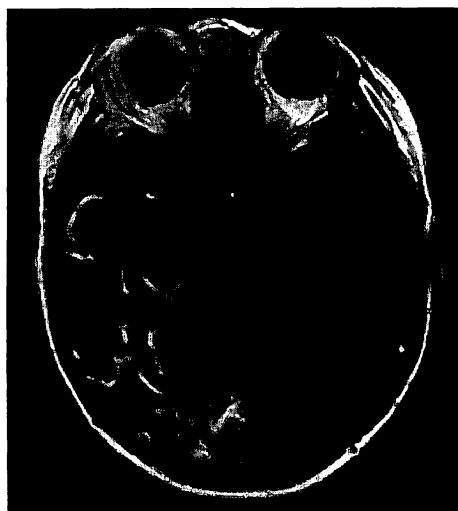


Fig. 7 Sturge-Weber syndrome. This contrast-enhanced T1-weighted image of a 1-year-old girl shows cortical leptomeningeal enhancement in the right temporal lobe, indicative of leptomeningeal angiomatosis. This patient has a port-wine stain in the territory of the right ophthalmic nerve.

臓、消化管など)、家族性の発症を特徴とする²¹⁾。HHTにおけるAVMは以下の3型に分類される。①動静脈瘻(fistulous type AVM)、②nidusを伴う動静脈奇形(nidus type AVM)、③動静脈シャントを伴わない毛細血管奇形(capillary vascular malformation: CVM)²³⁾。CVMは出血しないとされるが、その真の出血リスクは不明である。HHTにおけるAVMは10%に認められ、多発性・表在性、比較的小さな病変が多いのが特徴である。肺動静脈瘻は20~40%に認められ、右→左シャントは脳膿瘍や脳梗塞の原因となる。

CM-AVMではRASA1遺伝子の変異が認められ、特徴的な皮膚の毛細血管奇形(円形・楕円形の褐色・ピンク色の病変)が新生児期から複数認められ、その数も年齢とともに増加する。脳動静脈瘻だけでなく、ガレン大静脈瘤やParkes Weber症候群でもRASA1遺伝子の変異が認められる⁴¹⁾。HHTもCM-AVMもperimedullary typeの脊髄動静脈瘻を合併することがある。そのほかには脳虚血、特に静脈性虚血が原因で脳動静脈瘻が形成されることがあり、局所の血管新生との関連が示唆

される。

8. Cerebral proliferative angiopathy (CPA)

CPAは大きなAVMに似るため、huge AVMやhemispheric AVMと報告されてきた疾患で、その特徴は、遺伝性はなく進行性で(病変が拡大する)、中程度の動静脈シャントを認めるが、病変の大きさに見合うほど栄養動脈や導出静脈は太くなく、また栄養動脈に動脈瘤はなく、血管撮影で造影剤のプール(puddle appearance)を呈し、進行すると脳出血も起こす。若年の女性に多く、痙攣・耐えがたい頭痛・脳卒中様の発作・進行性の神経脱落症状を症状とする²⁸⁾。疾患概念が確立しているわけではないが、病態に脳虚血やそれによる血管新生があり、硬膜動脈からの血流も認められる。AVMとの鑑別は必ずしも容易ではない。Cone-beam CTで見ると、形態学的に軽度拡張した髓質動脈が側脳室外側に向かい、そこで軽度拡張した髓質静脈との間に細い多数のdirect shuntを作っており、nidus構造はない。髓質動脈や髓質静脈の走行には異常がない。このような構築が病変部に多数あると思われる(未発表データ)。

9. Metameric 症候群 (Fig. 7)

神経堤細胞の一部は同じ分節の顔面にmigrationし、そこで脈管形成を行う。発生初期に同じ神経分節レベルにあった神経堤細胞や中胚葉細胞が脳と顔面の離れた部位に血管奇形を形成することがあり、metameric 症候群と呼ばれる。Wyburn-Mason 症候群は、同じ分節の顔面と脳にAVMが認められる症候群で、眼窩、視神経、視交叉、視床、視放線、側頭葉、後頭葉など視覚路に沿って病変が存在するのが典型的である⁴⁶⁾。Cerebrofacial AV metameric syndrome (CAMS)とも呼ばれる¹⁾。Sturge-Weber 症候群は顔面の毛細血管奇形(port-wine stain)、特に三叉神経の第1枝領域、脈絡叢の拡大、緑内障、痙攣、stroke-like episode、精神発達遅延などを呈する。頭頂葉や後頭葉にleptomeningeal angiomatosisも認められる。これは腫瘍性病変ではなく、脳表の毛細血管・静脈の閉塞性変化である。脳の毛細血管・静脈性疾患として捉えられ、cerebrofacial venous metameric syndrome

(CVMS) の 1 種である。皮膚や脳病変から *GNAQ* 遺伝子の somatic, mosaic 変異が検出されており、局所の gain-of-function による病変とされる⁴³⁾。*GNAQ* 遺伝子変異が発生過程の比較的遅くに内皮細胞に起これば、非症候群性の port-wine stain になり、より早期に種々の細胞や組織になる前駆細胞に起これば Sturge-Weber 症候群になると考えられる。新生児の顔面にアザがあると Sturge-Weber 症候群と診断されることが多いが、CM-AVM や PHACE 症候群と鑑別する必要がある。

10. 乳児血管腫 (infantile hemangioma)

古くは苺状血管腫 (strawberry mark) と呼ばれた腫瘍性病変である。増殖期 (1 年まで)・退縮期 (1~12 年まで)・瘢痕期 (それ以降) の経過をたどり、自然消退する。病理学的には PHACE 症候群の乳児血管腫と同じであるが、その外見は異なり平坦ではない。通常、治療は不要で、経過観察 (wait and see policy) でよい。静脈性奇形との鑑別が重要であり、1 回の外来診察での鑑別は困難な場合も多いが、経過を追うことで可能になる。治療を必要とする眼・鼻・気道・口・耳などの病変 (alarming hemangioma) には、偶然その有効性が発見された β ブロッカーが第一選択となる²⁹⁾。

11. PHACE 症候群 (Fig. 2)

PHACE 症候群は Posterior fossa anomaly, Hemangioma of the face, Arterial anomaly, Coarctation of the aorta and Cardiac defects, Eye anomaly の頭文字をとって名付けられた症候群である⁵⁾。遺伝性はない。PHACES 症候群とし、Sternal cleft や Supraumbilical raphe を入れることもある。顔面の病変は乳児血管腫で、これ自体女兒に多いが (男児: 女兒 = 1: 3), PHACE 症候群はさらに女兒に多い (1: 9)。血管腫は一側または両側の平坦 (plaque-like) な病変で、顔面の 1 または複数個の dermatome にあり、この点で通常の乳児血管腫と異なる。病変は大動脈の病変側、つまり左側に多く、脳血管の蛇行・欠損・原始動脈の遺残・もやもや現象などが認められる。後頭蓋窩の嚢胞、Dandy-Walker cyst、小脳半球の低形成なども認め

られる。病因は不明であるが、神経堤の発生過程の異常が示唆され、血管腫以外の病変は胎生 6~8 週に形成されると考えられている。

謝辞: この論文のテーマ・内容は 2007~2016 年まで 10 回開催された「ニッチ脳神経脈管カンファレンス (Niche Neuro-Angiology Conference)」での熱い discussion に基づいている。参加者はのべ 1,500 人近くになり、そのまとめでもある『脳脊髄血管の基本構築, 脳脊髄血管—正常から変異, 異常まで—』¹⁸⁾ が 2014 年に発行された。この会に参加された皆さんに感謝するとともに、この興味深い分野がさらに本邦で発展することを祈念してやまない。

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 syndromes (CAMS). A new concept and a new classification. *Interv Neuroradiol* 7: 5-17, 2001
- 2) Brouillard P, Viskula M: Vascular malformations: localized defects in vascular morphogenesis. *Clin Genet* 63: 340-351, 2003
- 3) Cloft HJ, Razack N, Kallmes DF: Prevalence of cerebral aneurysms in patients with persistent primitive trigeminal artery. *J Neurosurg* 90: 865-867, 1999
- 4) Cobb S: Haemangioma of the spinal cord associated with skin naevi of the same metamere. *Ann Surg* 62: 641-649, 1915
- 5) 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* 132: 307-311, 1996
- 6) Gold AP, Ransohoff J, Carter S: Vein of Galen malformation. *Acta Neurol Scand* 40 (Suppl 11): 1-31, 1964
- 7) Im SH, Han MH, Kwon BJ, Ahn JY, Jung C, Park SH, Oh CW, Han DH: Venous-predominant parenchymal arteriovenous malformation: a rare subtype with a venous drainage pattern mimicking developmental venous anomaly. *J Neurosurg* 108: 1142-1147, 2008
- 8) Jenny B, Zerach M, Swift D, Le Tohic A, Merzoug V, Alvarez H, Grangé G, Rilliet B: Giant dural venous sinus ectasia in neonates. *J Neurosurg Pediatr* 5: 523-528, 2010
- 9) Jeon JP, Kim JE, Ahn JH, Cho WS, Cho YD, Son YJ, Bang JS, Kang HS, Sohn CH, Chung HT, Oh CW, Kim DG: Long-term treatment outcome of venous-predominant arteriovenous malformation. *J Neurosurg* 124: 1100-1106, 2016
- 10) Kamada F, Aoki Y, Narisawa A, Abe Y, Komatsuzaki S, Kikuchi A, Kanno J, Niihori T, Ono M, Ishii N, Owada Y,

- Fujimura M, Mashimo Y, Suzuki Y, Hata A, Tsuchiya S, Tominaga T, Matsubara Y, Kure S : A genome-wide association study identifies RNF213 as the first Moyamoya disease gene. *J Hum Genet* **56** : 34-40, 2011
- 11) Komiyama M, Nakajima H, Nishikawa M, Yasui T : Middle cerebral artery variations : duplicated and accessory arteries. *AJNR Am J Neuroradiol* **19** : 45-49, 1998
 - 12) Komiyama M, Yamanaka K, Iwai Y, Yasui T : Venous angiomas with arteriovenous shunts : report of three cases and review of the literature. *Neurosurgery* **44** : 1328-1334 ; discussion 1334-1335, 1999
 - 13) Komiyama M, Ishiguro T, Kitano S, Sakamoto H, Nakamura H : Serial antenatal sonographic observation of cerebral dural sinus malformation. *AJNR Am J Neuroradiol* **25** : 1446-1448, 2004
 - 14) 小宮山雅樹 : 頭頸部の血管異常 : 血管腫と血管奇形. *Clin Neurosci* **23** : 1173-1175, 2005
 - 15) 小宮山雅樹 : 脳血管の機能解剖. *No Shinkei Geka* **33** : 213-224, 2005
 - 16) 小宮山雅樹 : 脳静脈の機能解剖. *脳外誌* **18** : 821-829, 2009
 - 17) 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* **20** : 4-11, 2011
 - 18) 小宮山雅樹 : 脳脊髄血管の基本構築. 小宮山雅樹 (編) : 脳脊髄血管—正常から変異, 異常まで—. メディカ出版, 大阪, 2014
 - 19) 小宮山雅樹 : ガレン大静脈瘤. *Clin Neurosci* **33** : 446-448, 2015
 - 20) 小宮山雅樹 : 脳・脊髄の穿通動脈の機能解剖 : 中枢神経系の分節構築の観点から. *脳外誌* **24** : 4-11, 2015
 - 21) 小宮山雅樹 : 遺伝性出血性毛細血管拡張症. *脳卒中の外科* **43** : 193-200, 2015
 - 22) Komiyama M : Letter to the Editor : RNF213 variant and quasi-moyamoya disease. *J Neurosurg Pediatr* **18** : 653-654, 2016
 - 23) Krings T, Kim H, Power S, Nelson J, Faughnan ME, Young WL, terBrugge KG ; Brain Vascular Malformation Consortium HHT Investigator Group : Neurovascular manifestations in hereditary hemorrhagic telangiectasia : imaging features and genotype-phenotype correlations. *AJNR Am J Neuroradiol* **36** : 863-870, 2015
 - 24) Kudo T : Spontaneous occlusion of the circle of Willis. A disease apparently confined to Japanese. *Neurology* **18** : 485-496, 1968
 - 25) Lasjaunias P, Burrows P, Planet C : Developmental venous anomalies (DVA) : the so-called venous angioma. *Neurosurg Rev* **9** : 233-242, 1986
 - 26) Lasjaunias P : A revised concept of the congenital nature of cerebral arteriovenous malformations. *Interv Neuroradiol* **3** : 275-281, 1997
 - 27) Lasjaunias PL : Segmental identity and vulnerability in cerebral arteries. *Interv Neuroradiol* **6** : 113-124, 2000
 - 28) Lasjaunias PL, Landrieu P, Rodesch G, Alvarez H, Ozanne A, Holmin S, Zhao WY, Geibprasert S, Ducreux D, Krings T : Cerebral proliferative angiopathy : clinical and angiographic description of an entity different from cerebral AVMs. *Stroke* **39** : 878-885, 2008
 - 29) Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A : Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* **358** : 2649-2651, 2008
 - 30) Lie TA : Congenital malformations of the carotid and vertebral arterial systems, including the persistent anastomoses. In Vinken PJ, Bruyn GW (eds) : *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 12, Chapter 9. North Holland Publishing Co, Amsterdam, 1972, pp. 289-339
 - 31) Liu W, Morito D, Takashima S, Mineharu Y, Kobayashi H, Hitomi T, Hashikata H, Matsuura N, Yamazaki S, Toyoda A, Kikuta K, Takagi Y, Harada KH, Fujiyama A, Herzig R, Kriskchek B, Zou L, Kim JE, Kitakaze M, Miyamoto S, Nagata K, Hashimoto N, Koizumi A : Identification of RNF213 as susceptibility gene for moyamoya disease and its possible role in vascular development. *PLoS One* **6** : e22542, 2011
 - 32) McCormick WF : The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *J Neurosurg* **24** : 807-816, 1966
 - 33) Morimoto T, Mineharu Y, Kobayashi H, Harada KH, Funaki T, Takagi Y, Sakai N, Miyamoto S, Koizumi A : Significant association of the RNF213 p.R4810K polymorphism with quasi-moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **25** : 2632-2636, 2016
 - 34) Mulliken JB, Glowacki J : Hemangiomas and vascular malformations in infants and children : a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* **69** : 412-422, 1982
 - 35) Okudera T, Huang YP, Fukusumi A, Nakamura Y, Hatazawa J, Uemura K : Micro-angiographical studies of the medullary venous system of the cerebral hemisphere. *Neuropathology* **19** : 93-111, 1999
 - 36) Padgett DH : The development of the cranial arteries in the human embryo. *Contrib Embryol* **32** : 205-261, 1948
 - 37) Padgett DH : The development of the cranial venous system in man, from the viewpoint of comparative anatomy. *Contrib Embryol* **36** : 79-140, 1957
 - 38) Puelles L, Harrison M, Paxinos G, Watson C : A developmental ontology for the mammalian brain based on the prosomeric model. *Trends Neurosci* **36** : 570-578, 2013
 - 39) Raybaud CA, Strother CM, Hald JK : Aneurysms of the vein of Galen : embryonic considerations and anatomical features relating to the pathogenesis of the malformation. *Neuroradiology* **31** : 109-128, 1989
 - 40) Raybaud C : Normal and abnormal embryology and development of the intracranial vascular system. *Neurosurg Clin N Am* **21** : 399-426, 2010
 - 41) 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, Labrèze 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 aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RISA1 mutations. Hum Mutat 29 : 959-965, 2008
- 42) 佐野圭司 : 大脳基底部の telangiectasia : 一私見 (特集 : 脳底部に異常血管網を示す疾患群をめぐって). No To Shinkei 17 : 748-750, 1965
- 43) Shirley MD, Tang H, Gallione CJ, Baugher JD, Frelín LP, Cohen B, North PE, Marchuk DA, Comi AM, Pevsner J : Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. N Engl J Med 368 : 1971-1979, 2013
- 44) Streeter GL : The development of the venous sinuses of the dura mater in the human embryo. Am J Anat 18 : 145-178, 1915
- 45) Suzuki J, Takaku A : Cerebrovascular "moyamoya" disease. Disease showing abnormal net-like vessels in base of brain. Arch Neurol 20 : 288-299, 1969
- 46) Wyburn-Mason R : Arteriovenous aneurysm of mid-brain and retina, facial naevi and mental changes. Brain 66 : 163-203, 1943

脳神経外科

年間購読 好評受付中！
電子版もお選びいただけます

●2017年[Vol.45] 年間購読のご案内

脳神経外科の臨床研究を幅広く紹介する原著雑誌。Index Medicus も収載されています。各領域の第一線の著者による総説・手術手技などの常設欄・連載欄を設け、脳神経外科医に必要な知識を幅広く提供します。

●2017年年間購読料

●1部定価

本体2,600円+税

	冊子	冊子+電子版(個人)	電子版(個人)
通常	30,600円+税	—	—
個人特別割引	29,040円+税	34,040円+税	29,040円+税

- *ご契約期間中の途中解約はできません。また、1年に満たない期間でのお申し込みはできませんご注意ください。
- *「個人特別割引」、「冊子+電子版(個人)」、「電子版(個人)」のお申込みには個人名が必要となります。必ず個人名をお知らせください。
- *「冊子+電子版(共有)」、「電子版(共有)」については新規受付を終了しております。なお、「共有」につきましては、2017年3月でサービスを終了いたします。



医学書院

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23 [WEBサイト] <http://www.igaku-shoin.co.jp>
[販売部] TEL: 03-3817-5650 FAX: 03-3815-7804 E-mail: sd@igaku-shoin.co.jp