

## はじめに

頭蓋内の血流の70-80%は静脈側に存在する[1]と言われており、頭蓋内の機能的脳静脈解剖は非常に重要である。脳静脈の機能的解剖を明らかにしようという試みは古くからされてきたが、未だ完全に明らかにされたとは言い難い。機能的静脈解剖を明らかにすることを難しくする理由には、3つの中枢神経系静脈構造の特徴が関連している。一つ目の理由は、豊富なvariationである。動脈に比べて静脈は形態的なvariationが多く、複雑な形態学的構造をもつ。また脳静脈には基本的に弁が存在せず、頭蓋内の血流方向は一定しない。従って個体間の頭蓋内還流において個々の静脈が担う機能は異なり、また脳灌流の状態に合わせて還流様式が変化するため同一個体内でもその機能は可変的で、個体間の比較が難しい。二つ目の理由は、頭蓋内静脈の機能を直接かつ正確に評価する確立したmodalityがないことである。動脈や組織の血流はPET、SPECTなどの各種perfusion studyが解析に使われてきたが静脈の血流量や機能に注目して解析した研究は過去にはほとんど存在しない。三つ目の理由は、静脈の機能は観察しうる静脈の上流に位置していることである。例えばある静脈の還流範囲や血流量を正確に観察できたとしても、その上流にある機能を正確に推定することは困難である。こうした背景から脳静脈の機能は主にその解剖学的形態や発生的な背景をもとに推測されてきた。近年、動物を用いた機能的実験やマクロ解剖に基づいた解析の充実、画像診断技術の発達により、脳静脈の機能的解剖に関する知見がより深まっている。本稿では過去のこれらの研究に基づいて脳の機能的静脈解剖のレビューを行う。

## 頭蓋内静脈の発生

脳静脈の個々の発生と臨床的な脳静脈の機能の関わりを実感することは少ないが、複雑なvariationや脳静脈の特性を理解する上では重要である。脳静脈の発生を理解する上で重要な点として、動脈が神経組織や咽頭弓、分節などの頭頸部の構造に伴走し、それを灌流する脈管として発達するのに対して、静脈は脳や周囲の組織からの需要に応じて網状の血管網の中から最も血管抵抗の低い脈管が選択され、それが集合、拡張、縮小、離散しながら発達する。動脈の発生が能動的とすれば静脈の発生は受動的といえるかもしれない。同じ発生段階であっても動脈に比べてより原始的な網状の構造が認められることや、動脈に比べて発生段階で形態的個体差が大きいこと、静脈の血流方向がしばしば発生段階の途中で逆転することなどが、これにより説明される。また後述するように周囲の神経組織、髄膜組織の発生の関わりも重要である(Table 1, Figure 1)。

静脈の発生は胎生第4週終わりに将来の硬膜静脈洞およびそれを心臓に還流するprimary head sinusの発生から始まる。続いて胎生5-6週に脳表の軟膜静脈の発生が始まり、少し遅れて脳内の静脈の形成が始まる[2, 3]。脳内の静脈は深部を還流する静脈から先に形成される[4]。この時期には髄膜、硬膜、頭蓋骨は形成されておらず疎な間葉組織である原始髄膜で原始脳は覆われており、その区別はつかない。将来の硬膜層を走行する静脈洞の原器となる静脈と、脳表を走行する静脈との間は無数のpia-arachnoid vein (将来の架橋静脈) で接続されている。胎生7週になると原始髄膜の発達・分化により徐々に将来の硬膜層と脳表の間が離れ、無数にあったpia-arachnoid veinは徐々に数を減らし、最終的には成人で見られる数の架橋静脈が残ることとなる。髄膜層は疎な間葉組織から徐々に密にまとまった結合織の小柱 (trabeculae) が形成

され、細胞間隙(intercellular space)にプロテオグリカンが蓄積する。のちにこのプロテオグリカンが髄液に置き換わることで成熟したくも膜下腔が形成される。髄液の産生は胎生7週の脈絡槽の形成とともに始まるとされていたが、最近ではさらに早い段階で産生され原始脳の発生に不可欠な要素であることが示唆されている[5]。くも膜下腔の成熟は脳幹の腹側から始まり徐々に隣接する領域へ腹側から背側へと進行していく[6]。胎生8週になると原始髄膜の最外層で頭蓋骨の形成が始まる。胎生9週ごろには生後に認められるものとはほぼ同じ形態的特徴を持った静脈洞が認められるようになる。この時期は硬膜、頭蓋骨が徐々に形成されていく時期と一致しており、こうした周辺組織の形成により静脈洞の自由な形態的発生が阻害される可能性が示唆されている[7]。

#### 頭蓋内静脈の形態的解剖

頭蓋内静脈はその存在する位置によって脳側から脳内静脈 (parenchymal vein)、軟膜下静脈(subpial vein)、くも膜下腔を走行する静脈(subarachnoid vein)、架橋静脈、硬膜静脈洞で構成される。また組織的には(毛細血管)、細静脈と静脈に分けられる。細静脈、静脈の境は組織学的なものであって、位置による分類とは一致しないが概ね脳内、軟膜下に細静脈は分布する。

#### 脳実質内静脈

脳実質内静脈の分類はいくつか存在するが、最終的に表層静脈か深部静脈に流入するかによって superficial parenchymal veinとdeep parenchymal veinに分け更に還流領域によってmedullary vein, intracortical veinなどに分類するのが一般的である[8]。特に皮質側の脳内静脈の形態的解剖については Duvernoyらの報告がよくまとまっている[4]。それによると脳表を貫通して脳内深部から表層へ至る静脈の数はそれに対応する動脈のおおよそ4分の1しかないことが知られており、1本の穿通静脈が還流する領域は明らかに1本の穿通動脈より広範である。穿通静脈の中には脳内で樹状に広く分枝を持つものがあり、principal veinと呼ばれている。また脳内動脈同士の吻合が頻回に見られるのに対して、毛細血管内での吻合を除けば脳内静脈同士の吻合はないとの報告もあり[4]、還流範囲から見れば、脳内動脈に比べて脳内静脈1本あたりが担う機能は大きく、かつ脆弱な背景があると言える。静脈は、脳表側と深部側でバランスよく配置されているが、バランスのとれた静脈還流が障害された場合には、1本のmedullary veinが広範囲の領域を還流する状態になり、developmental venous anomaly (DVA) と呼ばれる。上記のとおり脳内静脈の吻合は乏しいため、一本の静脈が広範囲の領域を還流する状態は非常に脆弱で、この静脈の血栓化や閉塞により容易に静脈還流障害を起こしうる[9]。

#### 皮質静脈(軟膜下静脈・くも膜下静脈)

軟膜下静脈は古典的には脳表の軟膜下を走行する静脈とされ、くも膜下腔を走行する静脈と区別されている。しかし実際には軟膜を構成するleptomeningeal cellはくも膜下腔を走行する静脈にも脳表から離れる際に伴走し鞘のようにくも膜下腔の血管を覆っており、血管壁の組織学的見地からは脳表を走行する静脈とくも膜下腔を走行する静脈の間には根本的に差はなく、その差は脳表からの距離にすぎない。くも膜下腔を走行する静脈の静脈壁と伴走する軟膜(leptomeningeal cell layer)の間にはperivascular spaceが存在し、これがいわゆるVirchow Robinson space (VRS)に連続する。動脈では軟膜鞘がVRS内に折りたたまれる形で連続しVRS内の細動脈を覆いつけるのに対して、静脈では軟膜鞘はVRS内には連続しない。軟膜下では静脈は、動脈よりも深部、脳側を走行する。一方で、それら軟膜下の静脈血を集めるくも膜下腔を走行する比較的大きな静脈は動脈より表層側を走行する。軟膜レベルでの静脈吻合は一般的には豊富と認識されているが、軟膜下静脈の形態を詳細に観察した報告[4]では軟膜下レベルでの血管の密度は動脈より多いものの、軟膜下での血管同士の吻合はむしろ動脈に比べて少ない。

## 架橋静脈

架橋静脈は皮質静脈と硬膜静脈洞を結ぶ脳静脈機能上、非常に重要な静脈である。また硬膜下出血の出血源や、硬膜動静脈瘻において皮質静脈逆流の原因となる静脈であり、病態を考える上でも非常に重要である。Cadaverを用いた報告によれば、架橋静脈は一つの脳あたり平均で54.1本（大脳半球45.0本、小脳領域9.1本）存在する[10]。基本的に上矢状静脈洞、テント、海綿静脈洞などの静脈洞の付近に存在するが、静脈洞が存在しない部位のconvexityに架橋静脈が形成されることもありうる[10]。極端な例として脳の主要な静脈還流路の一つであるsuperficial middle cerebral veinが蝶形骨の外側で架橋静脈となり、静脈洞に接続することなく、そのまま導出静脈となり顔面の静脈に連続するような例が報告されている[11]。古くから頭蓋内圧が非常に高い状態でも架橋静脈は虚脱しないことが知られており[12]頭蓋内圧の上昇に合わせて架橋静脈圧を上昇させる弁のようなメカニズムがあるのではないかと推測されている。実際に架橋静脈が静脈洞に合流する部分を詳細に観察した研究では静脈洞に合流する直前にsphincter[13]またはoutflow cuff[14]と呼ばれる狭窄部位があり、この機構によって脳の静脈圧は頭蓋内圧よりも常に5–25cmH<sub>2</sub>O高い圧に保たれている[15]。この機構は頭蓋内圧が高くなっても静脈が虚脱しないための構造として、また姿勢変換時の静脈圧の変動が頭蓋内の皮質静脈に及ばないようにし、静脈洞側から架橋静脈側に逆流させないための構造として非常に重要である。接合部付近をさらに詳細に観察すると、通常、静脈の長軸方向に平行に走行している静脈壁内のコラーゲン繊維が、接合部では静脈を取り囲むように螺旋状[13]もしくは円形[14]に配列されている。接合点での静脈圧の調整は静脈壁の平滑筋の収縮による能動的なsphincterの存在を示唆する報告[14]もあるが、一方で出口部の狭窄による受動的なものとする報告[16]もある。さらに接合点は力学的に外的な牽引によって伸展しやすく、スプリングのように外的な衝撃を和らげるような機能も持っていると考えられている[13, 14]。こうした構造は脊髄のradicular veinにも同様に見られることが知られている[16]。

## 硬膜動静脈洞

硬膜静脈洞内には弁がなく、静脈洞内を血流は自由に血管抵抗が低い側に向かって流出する。そのため皮質静脈同様、特定の静脈洞の担う還流範囲は個体によって異なりその形態および静脈の還流ルートには大きな個体差が存在する。静脈洞壁は硬膜を介してくも膜腔に隣接しているため頭蓋内圧上昇時には静脈洞壁は外側から圧迫され、頭蓋内圧低下時には外側に引かれる形で静脈洞壁の形状が変化する[17,18]。一方で静脈洞内の静脈圧は全身の静脈コンプライアンスを反映するため、狭窄やシャント疾患などが存在しなければ2–6mmHgに常に保たれる[15]。硬膜静脈洞と架橋静脈の接合部は前記の構造により逆流しないようになっているが、静脈洞内圧が皮質静脈側の圧を上回れば皮質静脈への逆流が生じることになる。硬膜静脈洞は姿勢変換時の静脈血流の再配分の場合としても重要である。頭蓋内の静脈還流は臥位では内頸静脈が優位であるが、立位では内椎骨静脈叢が優位になる[19–21]。この再配分は主に頭蓋頸椎移行部での硬膜静脈洞やその周囲の骨内静脈、皮下静脈レベルで行われている[22–24]。

## 頭蓋内の静脈の機能を考える

ここまでで形態解剖を中心に頭蓋内静脈の機能を考察してきたが、本稿をまとめるにあたっていくつか重要となる点を最後に指摘したい。一つは多くの教科書に頭蓋内の静脈は側副路が発達しているために、主要な静脈路を切断しても合併症を引き起こさない[25]という記載があるが、ここまでの文献の考察の限りでは、軟膜下、脳内ともに静脈同士の吻合による側副路形成は動脈に比べて決して多くないと思われる。それにも関わらず静脈の切断によって合併症を必ずしも起こしえないのは、動脈に比べて静脈はコンプライアンスが高く容易に拡張、虚脱できるため、静脈が担う血流量や還流範囲の予備能に、もともと余裕があり、側副路が少なくても、隣接する還流範囲の静脈がその機能を補いえるためと考えられる。

二つ目に静脈の機能を考える上では、静脈自身の形態的解剖に加えて還流領域周辺的环境も重要である。例えば腫瘍の存在や術中の脳の牽引は、腫瘍自身の静脈血流や圧迫によって局所的な静脈圧を上昇させ、還

流能力やその予備能を低下させうる[26,27](Figure 2)。また立位、座位などの姿勢の変化や心拍出量なども頭蓋内の静脈の機能を変化させうる。従って特定の静脈の機能やその予備能の予測には従って個々の形態解剖のみではなく、上流の脳的环境を含めた多面的なflow dynamicsの解析が必要となるだろう。近年、画像診断技術の向上により4D-MRA, 4D-CTAを用いて静脈血流量や血流速度を直接的に測定する試みがされており(Figure 2)、こうした研究により頭蓋内の機能的静脈解剖の理解がさらに進むことが予想される。

## 結論

脳の静脈は単なる土管構造ではなく、複雑な形態解剖に基づいた機能を有する。単純な形態解剖のみの知識ではその機能を完全に理解することは難しい。本稿で述べたようなミクロ、マクロレベルでの形態解剖の知識に加えて個々の症例における静脈周囲の周辺環境を含めた複合的な考察によって、その機能のある程度推測することが可能と考えられる。

## 参考文献

1. Schmidek HH, Auer LM, Kapp JP (1985) The cerebral venous system. *Neurosurgery* 17:663-678
2. PADGET DH (1957) The development of the cranial venous system in man from the viewpoint of comparative anatomy. *Contrib Embryol* 36:79-140
3. O'RAHILLY R, MÖLLER F, Müller F, MÖLLER F (1986) The Meninges in Human Development. *J Neuropathol Exp Neurol* 45:588-608
4. Duvernoy HM, Delon S, Vannson JL (1981) Cortical blood vessels of the human brain. *Brain Res Bull* 7:519-579 . doi: 10.1016/0361-9230(81)90007-1
5. Bueno D, Fernández JG (2016) Evolutionary development of embryonic cerebrospinal fluid composition and regulation: an open research field with implications for brain development and function. *Fluids Barriers CNS* 13:1-12 . doi: 10.1186/s12987-016-0029-y
6. Osaka K, Honda H, Matsumoto S, Yasuda M (1980) Development of the Cerebrospinal Fluid Pathway in the Normal and Abnormal Human Embryos. 38:26-38
7. Mizutani K, Miwa T, Akiyama T, et al (2018) Fate of the three embryonic dural sinuses in infants: the primitive tentorial sinus, occipital sinus, and falcine sinus. *Neuroradiology* 60:325-333 . doi: 10.1007/s00234-018-1980-x
8. Okudera T, Huang YP, Fukusumi A, et al (1999) Micro-angiographical studies of the medullary venous system of the cerebral hemisphere. *Neuropathology* 19:93-118 . doi: 10.1046/j.1440-1789.1999.00215.x
9. Abe M, Hagihara N, Tabuchi K, et al (2003) Histologically classified venous angiomas of the brain: a controversy. *Neurol MedChir (Tokyo)* 43:1-10 . doi: <http://dx.doi.org/10.2176/nmc.43.1>
10. Cheshire EC, Malcomson RDG, Sun P, et al (2018) A systematic autopsy survey of human infant bridging veins. *Int J Legal Med* 132:449-461 . doi: 10.1007/s00414-017-1714-3
11. Mizutani K (2019) Aberrant trans-osseous venous drainage of the superficial middle cerebral vein: case report. *Acta Neurochir* 7-10
12. RD W (1938) Experimental observations on increased intracranial pressure. *Aust N Z J Surg* 7:215-235
13. Vignes J-R, Dagain A, Guérin J, Liguoro D (2007) A hypothesis of cerebral venous system regulation based on a study of the junction between the cortical bridging veins and the superior sagittal sinus. *J Neurosurg* 107:1205-1210 . doi: 10.3171/JNS-07/12/1205

14. Pang Q, Lu X, Gregersen H, et al (2001) Biomechanical properties of porcine cerebral bridging veins with reference to the zero-stress state. *J Vasc Res* 38:83–90 . doi: 10.1159/000051033
15. Nakagawa Y, Tsuru M, Yada K (1974) Site and mechanism for compression of the venous system during experimental intracranial hypertension. *J Neurosurg* 41:427–434 . doi: 10.3171/jns.1974.41.4.0427
16. Van Der Kuip M, Hoogland PVJM, Groen RJM (1999) Human radicular veins: Regulation of venous reflux in the absence of valves. *Anat Rec* 254:173–180 . doi: 10.1002/(SICI)1097-0185(19990201)254:2<173::AID-AR3>3.0.CO;2-B
17. Farb RI, Forghani R, Lee SK, et al (2007) The venous distension sign: A diagnostic sign of intracranial hypotension at MR imaging of the brain. *Am J Neuroradiol* 28:1489–1493 . doi: 10.3174/ajnr.A0621
18. Ibrahim YA, Mironov O, Deif A, et al (2014) Idiopathic intracranial hypertension: Diagnostic accuracy of the transverse dural venous sinus attenuation on CT scans. *Neuroradiol J* 27:665–670 . doi: 10.15274/NRJ-2014-10086
19. Epstein HM, Linde HW, Crampton AR, et al (1970) The vertebral venous plexus as a major cerebral venous outflow tract. *Anesthesiology* 32:332–7
20. Eckenhoff JE (1971) The vertebral venous plexus. *Can Anaesth Soc J* 18:487–495
21. Valdueza JM, von Münster T, Hoffman O, et al (2000) Postural dependency of the cerebral venous outflow. *Lancet* 355:200–1 . doi: 10.1016/S0140-6736(99)04804-7
22. Tobinick E, Vega CP (2006) The cerebrospinal venous system: anatomy, physiology, and clinical implications. *MedGenMed* 8:53
23. San Millán Ruíz D, Gailloud P, Rüfenacht D a, et al (2002) The craniocervical venous system in relation to cerebral venous drainage. *AJNR Am J Neuroradiol* 23:1500–8
24. Mizutani K, Akiyama T, Yoshida K (2018) The Anterior Condylar Arteriovenous Fistula from the Viewpoint of the Osseous Venous Anatomy. *J Neuroendovascular Ther* 1–8 . doi: 10.5797/jnet.ra.2018-0105
25. Rhoton AL (2002) The cerebral veins. *Neurosurgery* 51:159–205 . doi: 10.1227/01.NEU.0000028228.51706.2D
26. Kanno T, Kasama A, Shoda M, et al (1989) A pitfall in the interhemispheric translamina terminalis approach for the removal of a craniopharyngioma. Significance of preserving draining veins. Part I. Clinical study. *Surg Neurol* 32:111–115
27. Kanno T, Kasama A, Shoda M, et al (1989) A pitfall in the interhemispheric translamina terminalis approach for the removal of a craniopharyngioma. Significance of preserving draining veins. Part I. Clinical study. *Surg Neurol* 32:111–115

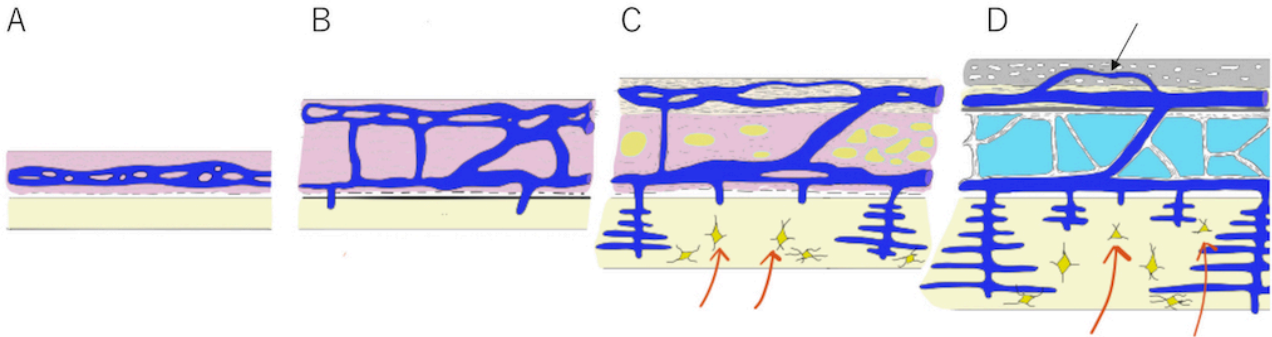
胎生	脳	髄膜	脳静脈
4週	神経管形成		PHSの形成 Anterior/middle/ Posterior dural plexusの形成
5週	神経管閉鎖 前脳、中 脳、 菱脳領域の 形成	原始髄 膜の形 成	Dural plexusの発達 架橋静脈、軟膜下 静脈の形成
6週		原始髄 膜の発 達とそ れに伴 う 細胞間 隙の拡 大	脳内静脈の形成
7週	大脳、間 脳、中脳、 延髄、小脳 の基本構築 が 完成		Posterior dural sinus の 形成とPHSの消退
8週	神経細胞の 遊走が始ま る	Compact ed layer で硬 膜、軟 骨の形 成が開 始、 大脳鎌 の形成 くも膜	Telencephalic veinの 発達 架橋静脈の数が減 少する
9週		下腔の 成熟	脳静脈の基本構築 の完成 これ以降血管周囲 のpericyte, 平滑筋 などが発達する

Table 1. 発生初期における脳、髄膜、静脈の発生

脳、髄膜、静脈のいずれの組織でも外見的なダイナミックな形態発生は概ね4-9週の間起こっており、これらの組織間の相互作用が正常の発生に重要であることが窺われる

PHS; primary head sinus

Figure 1.



### 髄膜、静脈の発生

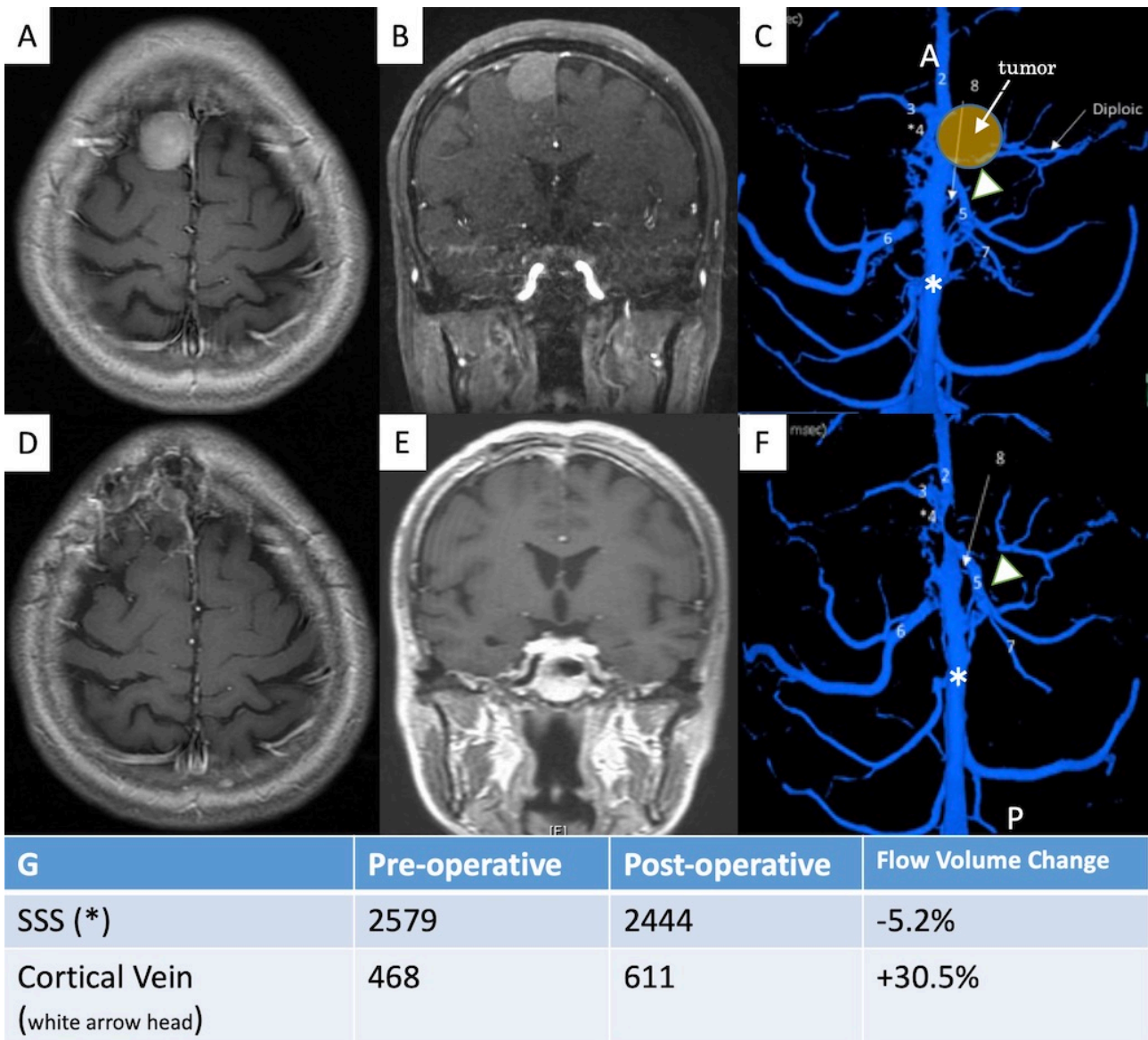
A；胎生4週, B；胎生第5-7週, C；胎生第8週, D；胎生第9週以降出生まで

第4週の段階では脳表にVascular tunicが形成され網状の血管網が形成されはじめる。この段階では将来の板間静脈、硬膜静脈洞、軟膜静脈は同じ原始髄膜内を走行しており区別はつけることができない。脳表は血管網も覆う形で疎な結合組織である原始髄膜で覆われている。(A) 原始髄膜は徐々に発達し細胞間隙にプロテオグリカンが蓄積しはじめる。脳表の将来のくも膜、軟膜層を走行する静脈と硬膜静脈洞の間に無数の架橋静脈が観察される。また脳内の静脈の形成も始まる。(B) 原始髄膜はさらに発達し細胞の密度が高いcompacted layerと呼ばれる外層と細胞密度の低い内層に分化する。内層側では血管などが走行する部分避けて細胞間隙のプロテオグリカンが徐々に穴が開くように液体に置換されていく。原始髄膜の発達に従って脳表と原始髄膜の最外層の距離が拡大し架橋静脈は徐々に減少し集約化される。早期に形成された脳静脈ほど脳の深部に位置することになる。恐らくこの時期に神経細胞が“inside-out”の形式で遊走してくること(先に遊走した細胞ほど深部に後に遊走してきた細胞ほど浅部に存在する)と関係していると思われる

(赤矢印) (C) 9週以降になるとCompacted layerから硬膜、頭蓋骨が形成される。内部を走行していた静脈は硬膜静脈洞や板間静脈(黒矢印)となる。内層側の細胞外基質のプロテオグリカンは完全に脳脊髄液に置換され、置換されなかった部分がtrabeculaeとして残る。くも膜下腔を走行する血管周囲も置換されず血管を覆う軟膜鞘として残ることになる。



Figure 2.



4D-CTAを用いた静脈血流量の解析例(parasagittal meningioma症例) 各項目内の数字は相対血流量および術前後での血流量の変化率を示している

A-B;術前MRI、C;術前CTV、D-E;術後MRI、F; 術後CTV、

G; 4D-CTAを用いた静脈血流量解析

髄膜腫は比較的小型で上矢状静脈洞は狭窄を認めるものの開存している。MRIおよびCTVの画像所見からは腫瘍の静脈血流に与える影響は一見限定的と思われるが、実際に血流量の解析を行うと、術後には開頭に伴い板間静脈が切断されSSSの還流路が減ったにもかかわらず、術前と比べてSSS中枢側の血流量は減少し、皮質静脈の血流は増大している。術前は髄膜腫の血流がSSSによって還流され、正常の脳還流を担う皮質静脈の血流にも潜在的に影響を与えていたが、摘出後には腫瘍血流の消失により脳静脈還流の再配分が起こったためと考えられる。