

Developmental Venous Anomaly; update

兵庫県立尼崎医療センター
脳神経外科 大川 将和

Developmental venous anomaly (DVA) の名称はLasjauniasらによって提唱され広く用いられている。脳血管奇形のうちDVAは脳血管奇形の一つに分類され、他はCapillary Telangiectasia, cavernous malformation(CM), Arteriovenous Malformation(AVM)である。その中でDVAは最も多く4069例の剖検脳で2.6%¹⁾に見られたと報告されているが、近年の診断技術の発展により最近の報告では頻度が高い(6.4%)²⁾。DVAはCTAやMRIでもしばしば見られるが、小児と成人の両方で見られ、わずかに男性が多い。

Developmental Consideration

DVAは純粋な静脈のentityであり、正常の軟膜静脈及び上衣下静脈の欠失のために名前のない静脈が拡張することによって起こるとされている。DVAがどのように発達するかは未だ議論の余地があるが、子宮内で起こったということには、ほぼコンセンサスが得られている。

Saito, Kobayashiらは子宮内における髄質静脈の閉塞が側副血行の発達を促したとの仮説を提唱した³⁾。large collecting veinのある部位では正常の静脈が未発達であることがこの仮説を支持する。他の仮説としては子宮内で一旦発達した静脈が閉塞し白質内の内因性静脈吻合が保たれたということであるが、多くのDVAでは神経障害を呈さない。Lajauniasは早期の静脈発達異常が組織障害を来たさなはずはないと考えたためanomalyと考えた。DVAが間脳、脊髄、脳幹に存在しないことが病的奇形でないことの証明であると提唱した⁴⁾。彼らはDVAの発生過程においては血行力学的需要が増すことでtranshemispheric anastomotic pathwayのリクルートメントが起こると考えた。一方、Okudera, Hungらは胎生期の静脈閉塞などが原因で奇形的性質を持ったとしてmedullary venous malformationと呼ばれる方が正しいと主張した⁵⁾。

多くの場合において出生前にDVAは完成していると考えられるが、出生後に発達する報告もある^{6,7)}。

Morphological Characteristic

DVAは細静脈がcollecting veinに収束しcaput medusaを呈するのが特徴である。Collecting veinの長さは様々だが、deepもしくはsuperficialに合流することが多い。時に両方に合流することもあるがその場合でも、いずれかが優位である。DVAは正常脳の灌流を担っているため外科的摘出を行うと静脈梗塞や出血を起こしうる。それらを予防するためにはcollecting veinは温存し静脈を海綿状血管腫または出血のみを摘出すべきである。

組織学的所見を記載したものは少なく、特に古い文献では現在の理解とは一致せず混乱が見られる。組織学的特徴は静脈が極めて薄い壁で正常脳と境界されていることとCollecting Vein自体は厚い壁を持ち弾性板と平滑筋の減少があるということである⁸⁾。

DVAの大きさは様々で複数の脳溝に及んだり、傍脳室から脳葉あるいは全半球に及んだりすることもある。テント上が70%以上でテント下が14-29%である。テント上では前頭葉が最も多く36-56%、頭頂葉が12-24%、側頭葉が2-19%、後頭葉が4%である。テント下では小脳が14-29%で脳幹は少数である(<5%)⁹⁾。

DVAの深度はmedullary arteryのconvergenceによって3つに分けられる。Juxtacortical(灰白質-白質の境界), subcortical(皮質下または深部白質), periventricularである¹⁰⁾。

Collecting veinの流出はsuperficial 57-63%、deep 34-40%、両方は3%である。Collecting veinは一本であることが多いが、6%では複数である。複数collecting veinがある場合後頭蓋窩か大きなものが多い。複数の場所にDVAがあるケースは1.2%から16%である。

Image of DVA

DVAの放射線学的所見は確立されている。CTとMRIではDSAで発見できないものも診断可能となっている。信頼性の高い画像所見はcollecting veinに流出するcaput medusaである。時間分解能で言えばDSAはhemodynamicsも評価できる。典型的にはDVAは静脈相で他の静脈と同じタイミングで描出される。DVAの造影剤が遅れてwash outされる場合には、たとえcollecting veinの狭窄が明らかでなくても静脈灌流障害を示唆していると思われる。

非造影のCTではCollecting veinは皮質に比してisodenseからややhyperdenseに映るが、血栓化した場合にはhyperdenseに映る。それに加えて非造影CTは出血、石灰化、萎縮、白質病変を描出可能である。Collecting veinとcaput medusaは造影剤の投与で明瞭に描出されるが、thin-sliceの静脈相で最もよく描出される。320-multidetector CTでは血行動態も評価可能かもしれない。

非造影のT2,T1ではcollecting veinによるflow voidとphase-shift artifactが見られる。CTと同様に造影すればcaput medusaとcollecting veinがより描出される。3次元再構成を行えば形態はより鮮明に描出することができ、特にcollecting veinの狭窄検出には有用である。MRIは皮質や病変近傍の萎縮、海綿状血管腫の描出においてCTに優っている。CMはDVAと合併する頻度が高いためGET2,SWIでヘモジデリンやデオキシヘモグロビンを検出する。

CTもしくはMRを用いたPerfusion Imageでは、小さめのDVAでは正常であるが、比較的大きなDVAになるとCBV、CBF、MTTが延長することがある。このことは他の灌流路がないためDVAに血流が集中することから想像に難くない。同様にCBFの増加はMRIのASL(Arterial Spin Labeling)でも検知できる。IvらはDVAの灌流域ではMRI perfusion imageで脱酸素化された静脈血の増加を明らかにした。ASLでの増加はcapillary levelでの血流の増加を反映しmicroshuntingと関連が示唆された¹¹⁾。すなわち同じ灌流画像であっても意義が異なるということである。このような灌流の異常は別記のようにCCMと関連するのかも知れない。

Clinical Presentation

CTやMRIで明らかになる前にDVAは出血や梗塞を起こすことがある。今日でDVAはルーチンのMRIで明らかになることが多い。DVAは海綿状血管腫の13-40%に見られる。海綿状血管腫はDVAが存在した場合でも責任病変であると考えられておりGardenerらはDVAの出血率を0.22%と報告し¹²⁾、一方McLaughlinらは80例の検討から出血率を0.68% (ただし半数は無症候性) と報告している¹³⁾。しかしこの出血に関しては海綿状血管腫を確実に除外できているかという疑問もあり、実際にはさらに低いのではないと思われる。後頭蓋窩のものはテント上より出血しやすいと報告されているが、予後は後頭蓋窩の方が悪いけれど出血率は高いということはない。

病的となるメカニズムについてPereiraらは成人、小児例の両方を検討し、血栓化とそれに引き続き起こる静脈性梗塞/出血 38%、AVシャント28%、mass effectによる水頭症、脳神経麻痺 20%、静脈性高血圧による脳実質の障害、gliosis 6%と報告している¹⁴⁾。

DVA周囲の出血、虚血性梗塞はcollecting veinの急性血栓化によって起こると考えられているが開存していても起こる可能性がある。DVA周囲の脳実質の異常 (FLAIR:high) は成人では8-26%¹⁵⁾、小児では11%に起こるとされている¹⁶⁾。これらのメカニズムは明らかではないがgliosisやleukoaraiosisと考えられるが、小児では髄鞘化の遅延によって起こることがあり、その場合は年齢と共に消失する⁹⁾。

Collecting veinの狭窄は多く見られるが、大抵collecting veinが静脈洞に入る部分で起こる。そのためsuperficialに抜けるタイプのDVAに多くなる。この狭窄が静脈性高血圧に関与するかどうかは議論がある。狭窄の近位には膨隆が見られ27.3%に昇るとされている。この膨隆の原因は明らかではないが静脈血流の停滞がcollecting veinの部分的肥厚と狭窄をもたらしているのかもしていない。

Collecting veinの血栓化は13.1%に起こるとされている¹⁷⁾。19例の血栓化DVAにおいて53%が静脈性梗塞、37%が出血、5%がクモ膜下出血、脳室内出血出会った。8例がconservative、7例が抗凝固、4例が手術を行った。うち16例が予後良好であった。抗凝固療法が有用であったかどうかは不明であるが、経験的には血栓が溶解することで再開通を促し良好な予後をもたらされるのではないかと考えている。血栓が形成されやすいかどうかのスクリーニングはすべきである。

DVA灌流域の脳に関しては大抵正常と考えられてきたが、近年の報告の組織学的、放射線学的にはそうではなさそうである。幾つかの論文では、gliosis、神経の変性、虚血、脱髄などが起こっているとされている¹⁸⁾。大部分のDVAについては静脈灌流の障害はなく正常の状態が保たれている。しかしDVA灌流域に関しては、いわば静脈予備能が他の部位より低下していて障害に弱く、また上記のような変化やde novo CMなどの二次的な変化（CM, gliosis, neural degeneration, demyelination）が起こりやすいのかもしれない。

こうした実質の異常は多くが静脈の灌流異常に伴う静脈性高血圧によるものであろうと思われる。静脈うっ血により脳灌流が障害されることは小さいものでも大きいものでも起こる。Dillonらは術中に上昇した静脈圧を測定している¹⁹⁾。静脈流出路の閉塞は静脈性高血圧の例で見られる。静脈壁肥厚は狭窄がなくとも静脈性高血圧によって起こり静脈路の径の低下、血管壁の弾性低下、血管抵抗の上昇などが起こる。DVAは通常の静脈一本ではまかないきれない静脈灌流量を担っているため静脈性高血圧が起こるのではないかと思う。

DVAに関連した脳萎縮は成人の30%、小児の4.1%に見られ静脈性高血圧などによる2次的な変化と思われる。石灰化は10%程度に起こる。

Association With Other Vascular Malformations

1) Cerebral Cavernous Malformation

DVAはCMの13%–40%に合併し典型的にはcaput medusaのところに行ける。DVAにCMが合併する率はもっと低い。また小児では、大人より合併率が低くCMの6%に合併するとされている¹⁶⁾。Wilsonらは静脈奇形内圧の亢進、頭蓋内静脈の急激な上昇、collecting veinの部分的血栓化が原因であると述べている²⁰⁾。Hongらはdraining veinのacute angulation、draining veinの狭小化、venous tortuosityが関連すると報告している²¹⁾。それを裏付けるようにDVAにCMが合併している場合、その領域のMean Transit Timeが延長している²²⁾。これらは静脈灌流障害、反応性の血管新生を起こすことが予想される。DVA周囲の脳実質で血液の血管外流出があり、その繰り返す微小出血がVEGFの活性化や血管形成や癒合といった血管新生反応を惹起することによって海綿状血管腫が形成されるのではないかと考えられる。海綿状血管腫の出血リスクはDVAを合併している方が高く2.6-3.1%/年と考えられている。

2) Arteriovenous Malformation

Mullanは、AVMはfistulous DVAかもしれない、両方の血管奇形は脳静脈発達の発生学的異常によって生じた類縁のものとする仮説を提唱した²³⁾。非常に興味深い説であるが、それを支持する研究はない。

一方、動脈相早期あるいは晩期に描出されるDVAがあり、ここではarterialized DVAと呼び、Ruizらは3種類に分類した²⁴⁾。

1. 動脈相中～後期にcaput medusaが描出されarterial feederやnidusがないもの。
2. 拡張したarterial feederがあり、ナイダスがないもの。このタイプは15例の報告があり8例は出血、1例は痙攣を発症。
3. 明らかなAVMがDVAに流出するもの

この分類の興味深い点は、形態学的な連続性である。これらはDVAからAVMの移行を示している可能性があり、二つの奇形が同じグループであることを示唆しているのかもしれない。

また、Kalaniらは複数の脳血管奇形を持った興味深い3例を報告している²⁵⁾。2例は、DVA,CTM,CCMの合併で、もう一例はDVA,CCM.AVMの合併である。後者は特に興味深く、初めDVAとCCMのみの症例に放射線照射を行ったところ6ヶ月後同部位にAVMが形成された。これらを持って彼らはDVA,CM,telangiectasia,AVMが単一の疾患群を見ており、大腸癌のadenoma-carcinoma sequenceのようなgeneticもしくはepigeneticな違いであろうと類推している。

しかし、AVMとDVAでは静脈の観点からは、大きく異なる。AVMはDraining veinごとの摘出で通常静脈性梗塞を呈することはない。DVAは、その成因において周囲の静脈側副血行の発達不良があるため、drainerの摘出は不可である。DVAからAVMに移行したとすれば、AVM周囲の脳に静脈性障害が起こると推測される。これらの関連性については、疑問の余地が残されているが、何らかの関連性は否定できないであろう。

3) その他

DVAと頭頸部表在性静脈奇形との関連はよく知られており、大きな静脈奇形を持った20%にDVAが存在すると言われており一般人口に比して著しく高い²⁶⁾。DVAはまた目のリンパ管奇形とよく合併し近年のシリーズでは60.6%と言われている²⁷⁾。特徴としては小脳、深部ドレナージが多い。これらの患者ではCM(6.1%)、DAVF(12.1%)、pAVF(3%)、sinus pericranii(3%)と他の血管奇形も高率に合併するとされる。またDVAはBlue-rubber-bleb nevus syndrome (BRBN) という神経皮膚症候群の中樞神経病変の一症である。

近年小児悪性脳腫瘍においてDVAは2倍と言われている。Jonesらは共通の発生学的原因を想定している²⁸⁾。

Genetic Aspects

DVAに特異的な遺伝子異常は現在まで指摘されておらず、他の血管奇形との合併の観点からいくつか見当がなされている²⁹⁻³¹⁾。

脳以外の場所に出来る静脈奇形に関する遺伝子としてTIE2がある。TIE2はangiopoietinという細胞外シグナルの内皮細胞表面レセプターである。Chromosome9 (9p) の異常が指摘されていたが、Chromosome1に変異がある例も報告された。しかしこれらと脳のDVAとの関連は明らかでないがBRBNでは常染色体優性遺伝であり皮下、消化管の静脈性血管腫に加えてDVAも認める。

TIE2は血管内皮の表面に発現するendoglinやALK-1とは異なる別のタンパク質をコードしている。それはTGF- β familyには含まずangiopoietinのシグナルに関与する。これは血管形成の初期の段階に関与するわけではなく血管が成熟するときに発達する内皮細胞のチューブに関連する。この働きはendoglin,ALK-1とは全く異なっている²⁹⁾。

BRBNにおけるDVAの特徴は、多発であること、deep drainageが多いことはよく知られている³⁰⁾。

また、Gucluらは興味深い家族性CMの家系を分析した³¹⁾。KRIT1の変異が見られた患者ではCMが見られ、同家系のKRIT1に変異が見られない例にDVAが見られた。つまり遺伝的にCMとDVAは異なるentityかもしれない。興味深いことにKRIT1は動脈とmicrovascular treeに発現し静脈には発現していない。それはCCM2も同様である。

DVA自体の発生には無関係であるが、AVMの発生には上記のようにDVAを含めたリンパ静脈奇形との関連性が指摘されている。AVMは多因子が関与した発生メカニズムを持っているように思われる。それらや生来学的、遺伝的、機械的、発生学的な因子を含んでいる。Rameyらは、発生学的異常にALK-1のSNPなどの'second hit'が起こることでAVMが生じ、そうでない時にvenolymphatic malformationが生じるのではないかと仮定している³²⁾。このデータは上記の

Mullanらの説を支持するものであり、血管奇形同士の関連性を理解する上で興味深いと思われる。

結語

DVAは日常最も頻繁に遭遇する脳血管奇形であるが、臨床的に問題となることは多くない。しかし、その他の血管奇形と発生学的、病理学的にも深い関連性があると思われ、それらの理解する上で重要であると思われる。

References

1. Sarwar M, McCormick WF (1978) Intracerebral venous angioma. Case report and review. *Arch Neurol* 35:323–325
2. Gokce E, Acu B, Beyhan M et al (2014) Magnetic resonance imaging findings of developmental venous anomalies. *ClinNeuroradiol* 24:135–143
3. Saito Y, Kobayashi N (1981) Cerebral venous angiomas: clinical evaluation and possible etiology. *Radiology* 139:87–94
4. Lasjaunias P, Burrows P, Planet C (1986) Developmental venous anomalies (DVA): the so-called venous angioma. *Neurosurg Rev* 9: 233–242
5. Okudera T, Huang YP, Fukusumi A et al (1999) Microangiographical studies of the medullary venous system of the cerebral hemisphere. *Neuropathology* 19:93–111
6. Leach JL, Howard T, Abruzzo T et al (2012) Postnatal evolution of developmental venous anomaly. *J Pediatr Neuroradiol* 1:305–311
7. Horsch S, Govaert P, Cowan FM et al (2014) Developmental venous anomaly in the newborn brain. *Neuroradiology* 56:579–
8. McCormick WF (1966) The pathology of vascular (‘arteriovenous’)malformations. *J Neurosurg* 24:807–816
9. Lincott LL, Leach JL, Jones VB, et al (2016)Developmental venous anomalies of the brain in children-imaging spectrum and update- *Pediatr Radiol* 46:394-406
10. Lee C, Pennington MA, Kenney CM 3rd (1996) MR evaluation of developmental venous anomalies: medullary venous anatomy of venous angiomas. *AJNR Am J Neuroradiol* 17:61–70
11. Iv M, Fischbein NJ, Zaharchuk G (2015) Association of developmental venous anomalies with perfusion abnormalities on arterial
12. Garner TB, Del Curling O Jr, Kelly DL Jr, Laster DW (1991)The natural history of intracranial venous angiomas. *J Neurosurg* 75:715–722
13. McLaughlin MR, Kondziolka D, Flickinger JC et al (1998) The prospective natural history of cerebral venous malformations. *Neurosurgery* 43:195–200
14. Pereira VM, Geibprasert S, Krings T et al (2008) Pathomechanisms of symptomatic developmental venous anomalies. *Stroke* 39: 3201–3215
15. Santucci GM, Leach JL, Ying J et al (2008) Brain parenchymal signal abnormalities associated with developmental venous anomalies: detailed MR imaging assessment. *AJNR Am J Neuroradiol* 29:1317–1323
16. Linscott LL, Leach JL, Zhang B et al (2014) Brain parenchymal signal abnormalities associated with developmental venous anomalies in children and young adults. *AJNR Am J Neuroradiol* 35: 1600–1607
17. San Millán Ruíz D, Delavelle J, Yilmaz H, Gailloud P, Piovan E, Bertramello A, Pizzini F, Rüfenacht DA (2007) Parenchymal abnormalities associated with developmental venous anomalies. *Neuroradiology* 49:987–995

18. Noran HH (1945) Intracranial vascular tumors and malformations. Arch Pathol 39:393–416
19. Dillon WP. (1997) Cryptic vascular malformations: controversies in terminology, diagnosis, pathophysiology, and treatment. AJNR Am J Neuroradiol ; 18:1839–46
20. Wilson CB (1992) Cryptic vascular malformations. Clin Neuro- surg 38:49–84
21. Hong YJ, Chung TS, Suh SH et al (2010) The angioarchitectural factors of the cerebral developmental venous anomaly: can they be the causes of concurrent sporadic cavernous malformation? Neuroradiology 52:883–891
22. Sharma A, Zipfel GJ, Hildebolt C et al (2013) Hemodynamic effects of developmental venous anomalies with and without cavernous malformations. AJNR Am J Neuroradiol 34:1746–1751
23. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, Macdonald RL (1996) Cerebral venous malformation-arteriovenous malformation transition forms. J Neurosurg 85:9–13
24. Ruiz DS, Yilmaz H, Gailloud P (2009) Cerebral developmental venous anomalies: current concepts. Ann Neurol 66:271–283
25. Kalani SM, Zabramski MJ, Spetzler RF et al (2016) Developmental venous anomaly, capillary telangiectasia, cavernous malformation, and arteriovenous malformation; spectrum of a common pathological entity? Acta Neurochir 258:547–550
26. Boukobza M, Enjolras O, Guichard JP et al (1996) Cerebral developmental venous anomalies associated with head and neck venous malformations. AJNR Am J Neuroradiol 17:987–994
27. Bisdorff A, Mulliken JB, Carrico J et al (2007) Intracranial vascular anomalies in patients with periorbital lymphatic and lymphaticovenous malformations. AJNR Am J Neuroradiol 28:335–341
28. Jones BV, Linscott L, Koberlein G et al (2015) Increased prevalence of developmental venous anomalies in children with intracranial neoplasms. AJNR Am J Neuroradiol 36:1782–1785
29. Shovlin LC (2000) Genetic aspects of cerebrovascular malformation. Interv Neuroradiol 6:107–111
30. Chung IJ, Alvarez H, Lasjanias P (2003), Multifocal Venous Malformations and Associated Developmental Venous Anomalies in a Case of Blue Rubber Bleb Nevus Syndrome. Interventional Neuroradiology 9: 169-176, 2003)
31. Gulcu B, Ozturk AK, Pricola KL et al (2005) Cerebral venous malformations have distinct genetic origin from cerebral cavernous malformations. Stroke 36:2479–80
32. Ramey LW, Martirosyan LN, Kalani S et al (2014) A hierarchical model for the development of cerebral arteriovenous malformations. Clin Neurol and Neurosurg 126:126–129

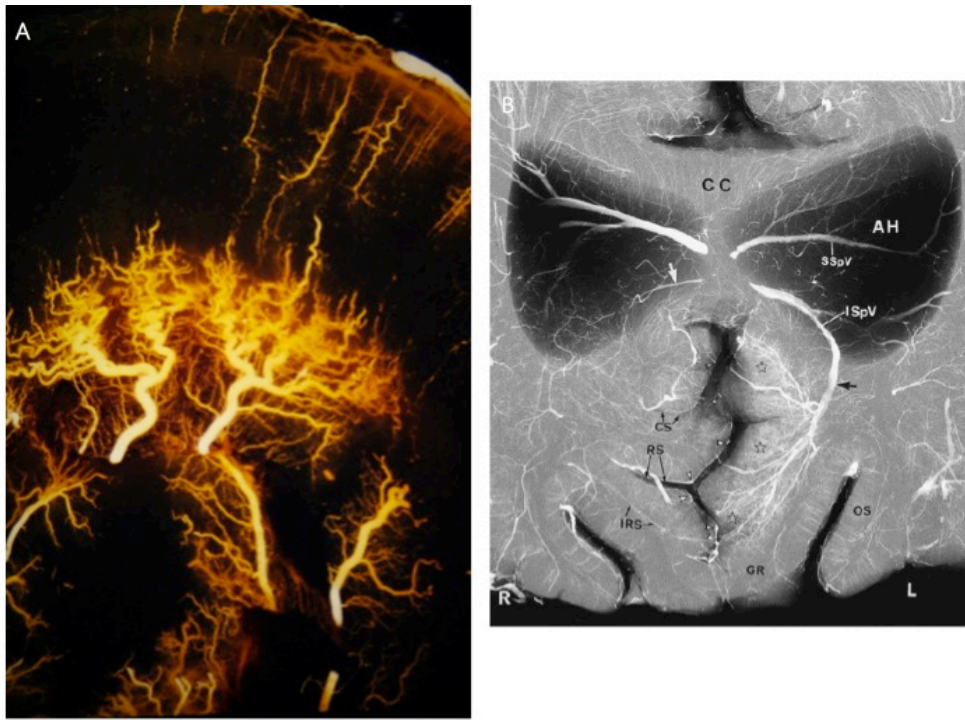


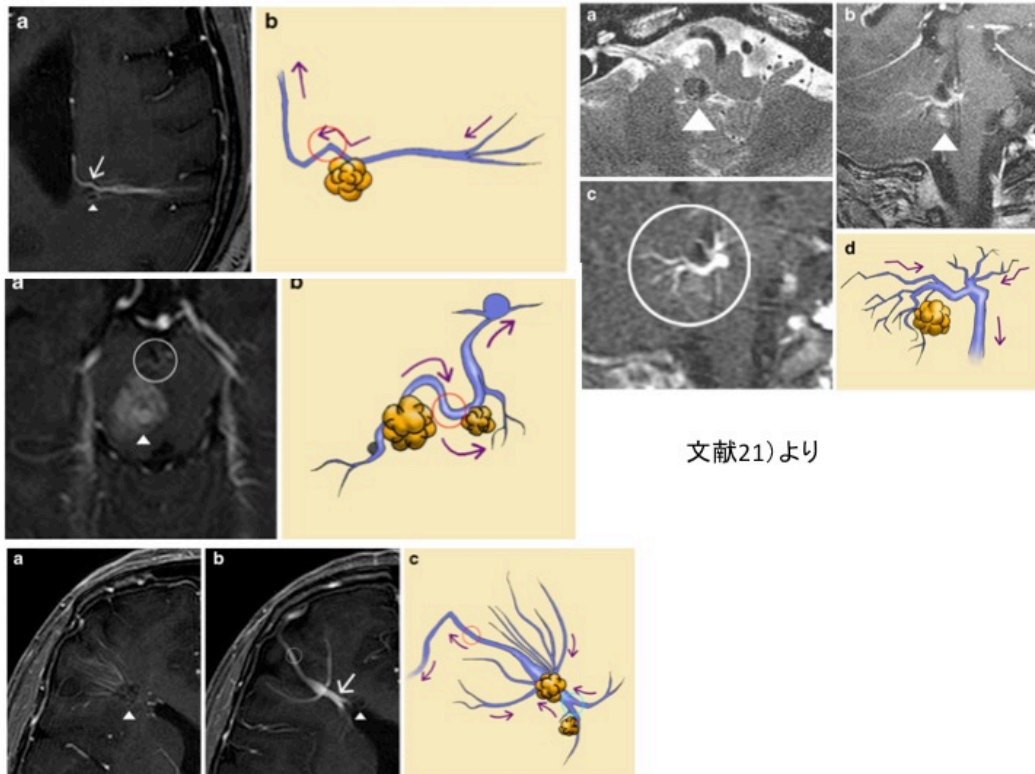
Figure1 DVA,MVM

A; <http://neuroangio.org/>より転載

正常の髄質静脈。サイズの大小はあれDVAと変わりなく、DVAはextreme variationであるという根拠の一つ。

B；文献5) より

左にDVAを認めているが周辺には髄質静脈は形成されていないため、何らかの原因でそれらが閉塞したという主張（MVM）。

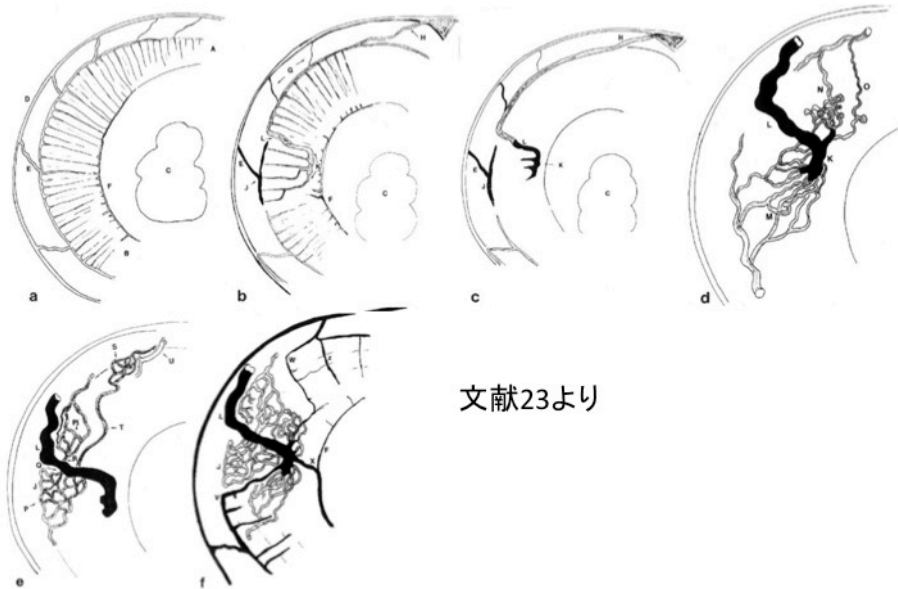


文献21)より

Figure2 DVAとCM

文献21)より

DVAにCMが合併する場合、collecting veinの急峻なカーブなど血流の停滞するところに形成される

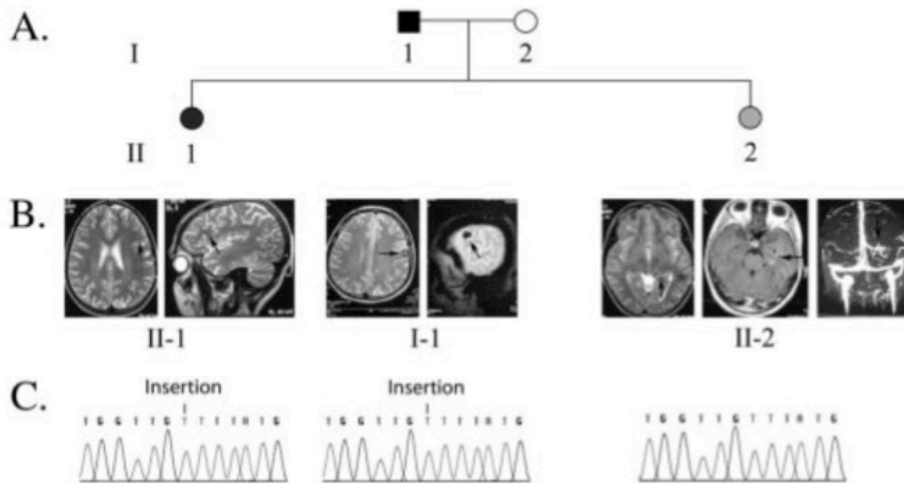


文献23より

Figure3 文献23)

より

Mullanらの静脈奇形が進展してAVMとなるところを模式的に示したものの。



文献31)より

Figure4 文献31) より

家族性CMの家系。左の2名はKRIT1にミスセンス変異がありCMが形成された。右の1名はその変異はないがDVAが形成された。故にDVAの発生にはKRIT1は関与していない。

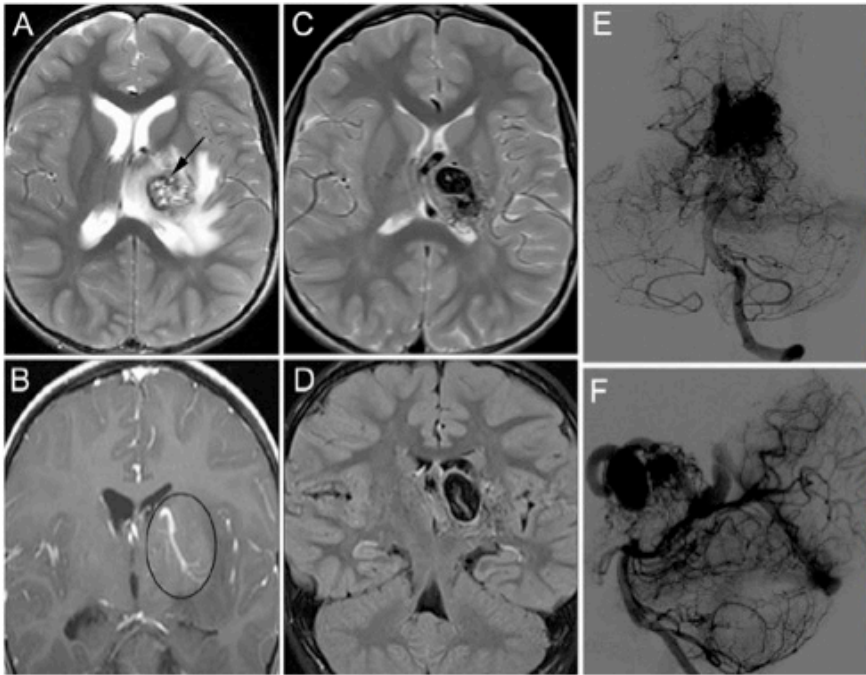


Fig. 3 Case 3. a Axial T2-weighted and b coronal T1-weighted MR images reveal a CCM (a, arrow) associated with a DVA (b, oval). c Axial T2-weighted and d coronal T1-weighted MRI sequences 16 months post-radiation reveal a prominence of flow voids concerning for an AVM. e Anteroposterior and f lateral angiographic views confirm the appearance of an AVM juxtaposed upon the CCM that was irradiated. Used with permission from Barrow Neurological Institute, Phoenix, Arizona

文献25)より

Figure5 文献25) より

左視床のDVA,CMの例に放射線照射を行ったところ16ヶ月後同部位にAVMが出現した。

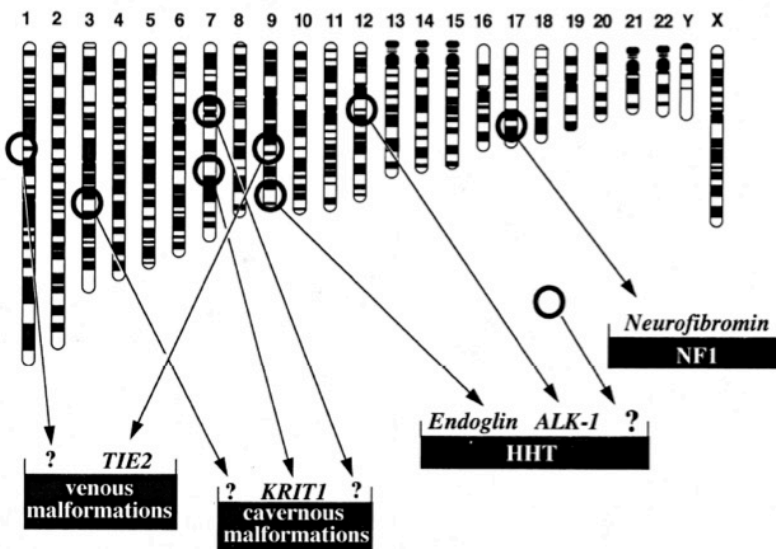
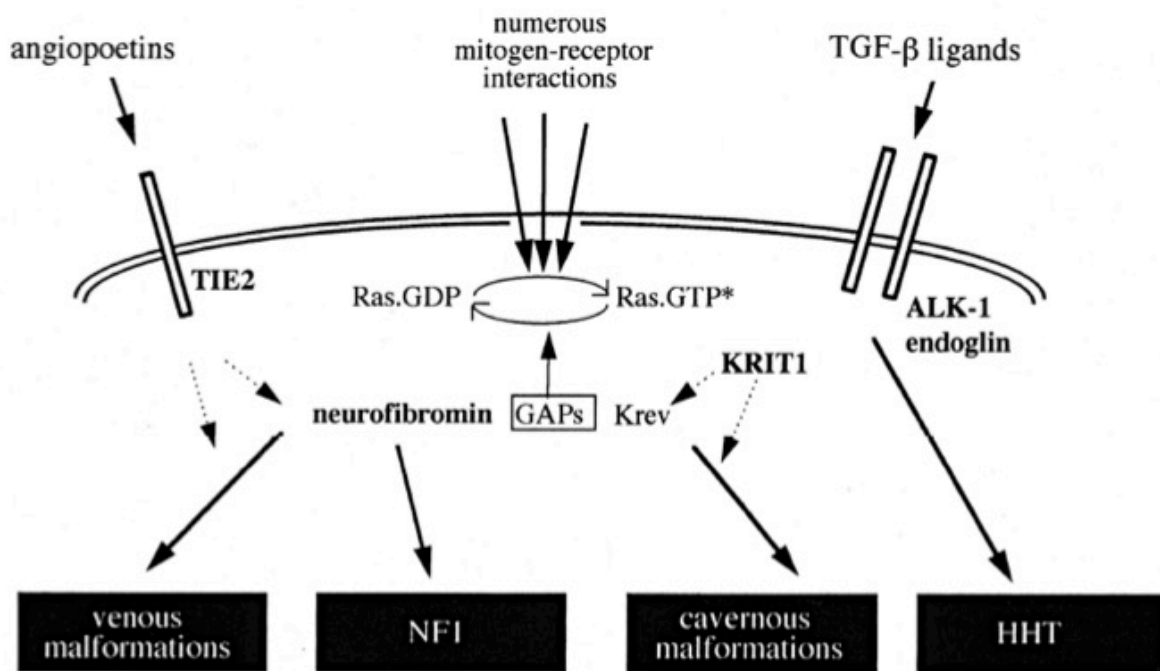


Figure6 文献29) より
脳血管奇形責任遺伝子の染色体における局在



文献29)より

Figure7 文献29) より
原因遺伝子のそれぞれの作用点