

Development of the venous system and variations of the skull base venous channels

頭蓋底静脈路の発生とそのバリエーションについて

水谷克洋

Katsuhiko MIZUTANI

慶應義塾大学 脳神経外科

Keio University, School of Medicine, Department of Neurosurgery

はじめに

脳静脈および静脈洞の発生は、実臨床で直接的に役立つことは少ないが、我々の知的好奇心を満たすのみならず、成人での複雑な静脈構造やそのバリエーションを理解する上で非常に重要である。頭蓋領域の静脈はvasculogenesis、angiogenesisから始まり集合、拡張、縮小、離散を繰り返しながら発生する。特にダイナミックな発生は、主に脳が急激に成長する胎生期に起こるが、出生時、出生後も肺循環から体循環への移行や立位の獲得などの静脈還流に影響を与える発生イベントが続くため脳静脈・静脈洞もそれに応じて変化する。出生は脳静脈の発生を理解する上でその1イベントに過ぎず、シームレスな一連の事象として捉える必要がある。また脳静脈の発生は脳そのものの発生発達のみならず、頭蓋骨や髄膜(硬膜・くも膜・軟膜)などの発生とも密接な関係があり、それらの発生の理解も重要である。

現在、知られている脳静脈発生の知識は20世紀前半から中頃のPadgetやStreeter[1-4]の報告によるところが大きい。近年の解剖学的研究、画像診断技術の進歩、血管内治療における臨床経験の蓄積により、従来のPadgetやStreeterの頃に比べて、脳静脈の発生に対する知見がより深まっている。本稿では頭蓋底の静脈路を中心に脳静脈の解剖と発生のReviewを行う。

原始血管網の形成

胎生期初期の中枢神経組織は拡散(diffusion)によって栄養されている。胎児循環の最初の発生過程は拡散によって行われていた酸素、栄養補給が動脈、静脈などの脈管を使った循環(circulation)に切り替わるステップである。

循環を担う脈管発生には古典的にvasculogenesisとangiogenesisと呼ばれる2つの過程が知られている[5-8]。vasculogenesisは遊走する未分化な血管内皮前駆細胞から全く新しく血管が形成される過程でangiogenesisは既存の血管内皮細胞が増殖することで既存の血管から発芽するような形(spoutingやendothelial budと呼ばれる現象)で血管が形成されていく過程である。

古典的にはvasculogenesisは発生の初期段階のみ起こり、それ以降の血管の発生はangiogenesisが関わりとされてきたが、最近では生体の末梢血中にも血管内皮前駆細胞が存在することが明らかになり[9]、vasculogenesisは発生初期のみに起こる現象ではないとも言われている。またvasculogenesisとangiogenesisは別々の過程として区別されていたが、共通する液性因子があることや、vasculogenesisとangiogenesisの両者の特徴を兼ねた発生様式も認めることがあることもあり胎生期の静脈発生の特定の段階をこの2つに完全に区別するのは難しいと思われる。

原始血管網から動脈や静脈への分化は血管の発生において非常に重要なプロセスである。古典的には心拍動による血流が動脈、静脈の分化を促すと考えられてきた[10]が、最近の研究ではvasculogenesisの最初の段階には必ずしも血流が動脈、静脈への分化に必須ではなく、生物分子学的に高度にプログラミングされた発生様式に従って発生することが知られている[11]。また静脈の分子学的属性を得た脈管が後

にそれを失い動脈に再分化することも知られており[12]発生の初期には動脈や静脈への分化が流動的な時期が存在する。

Primary Head Sinusの発生と消退、Posterior Dural Sinusの形成 (Figure 1)

胎児循環が始まる胎生4週ごろに頭頸部から心臓への静脈路としてanterior cardinal vein (前主静脈)が形成される[1-4]。anterior cardinal veinの最も頭側に連続してhindbrainの腹側直下にprimordial hindbrain channel (PHBC)が形成される[1-4,12,13]。この脈管は動物によっては分子生物学的に静脈の属性をもつことが知られているが、PHBCの血管内皮細胞が再分化して脳底動脈を構成するなど原始脈管網としての性格も持っている[12]。下位脊椎動物では頭部領域の最初にできる静脈路として機能している[13]が、ヒトでは真の静脈路としては確認されておらず、ヒトでは後述のprimary head sinus (PHS)が頭部領域に最初にできる静脈路として認識されている[2]。PHBCはすべての脳神経の内側を走行しており[1-4,12]、その外側に新たに形成されるPHSと区別して、かつてはPHBCをvena capitis medialis, PHSをvena capitis lateralisと呼んでいた[2,4,13]が、前述の通りヒトにおいては静脈路としてではなく原始脈管網としての意味合いが強いためPHBCと呼ばれるようになった[2-4]。

続いて同じ4週ごろにPHBCの外側に原始髄膜の層を走行するPHSが形成される(将来の硬膜層を走行するため"sinus"と呼ばれる)。ヒトではこの静脈が最初にできる真の静脈路とされる[1,2]。PHSは原始脳の表層から静脈血流を集めanterior cardinal veinを介して心臓に血流を還流していく。脳の発達に伴って脳血流も増加し、PHSの頭側にanterior dural plexus (ADP), middle dural plexus (MDP), posterior dural plexus(PDP)とよばれる3つのdural plexusが形成される。ADPは三叉神経より頭側の終脳、間脳、中脳の還流を担いMDPは三叉神経と聴胞の間の後脳(橋、小脳)の還流を担い、PDPは聴胞より尾側の髄脳(延髄)の静脈還流を担う。PadgettやStreeter[1-4]によればPHSは当初は三叉神経の内側、顔面神経、前庭神経、内耳神経、舌咽神経の外側、迷走神経、副神経、舌下神経の内側を走行している。胎生6週のはじめまでに迷走神経、副神経、舌下神経の外側にanastomosisが形成され、PHSの本幹は次第にこれらの脳神経の外側を走行することになるとされている[1-4]。

胎生7週頃になると発達しつつある聴胞の背側にMDPとPDPをつなぐ静脈路(posterior dural sinus)が形成される。この静脈路はのちに外側がsigmoid sinus、内側がoccipital sinusとなる。これら後方の静脈洞が発達する一方、PHSは発達する聴胞と顔面神経の間に挟まれ圧迫され徐々に消退していく。胎生8週の時期にPHSはcavernous sinusの外側のいわゆるlateral wingと呼ばれる部分、そこから顔面神経裂溝に続くsuperficial petrosal vein、および中枢側の内頸静脈に相当する部分を除き完全に消退するとされている。

この時期の終脳をみると、その辺縁にprimitive marginal sinusが走行している。これはADPの最も前方の部分に相当する。左右のprimitive marginal sinusは前方側で癒合してplexus様のsagittal plexusを正中、傍正中の終脳表層から大脳半球間裂に形成する。これはのちに将来のsuperior sagittal sinus、inferior sagittal sinus, straight sinus, falcine sinusを形成する。この時期の終脳の表層静脈還流は背側のpia-arachnoid vein (bridging vein)-sagittal plexus (ADP) を介したルートもしくは腹外側のtelencephalic vein-primitive marginal sinus (ADP)が存在する。ADPからは前記のposterior dural sinus (MDP-PDP)を通り心臓へ還流される。MDPは元来、脳血流をPHSに還流していたがPHSの中間部が消退することで、同じくPHSに流入していた眼窩や上顎の静脈還流を担うprimitive maxillary vein、dorsal pharyngeal veinの血流が、逆にMDPを介してposterior dural sinusに流れるようになり、PHSの中枢側とMDPのstemはpro-otic sinusと呼ばれるようになる。ADPとPHSとの交通路は同時期に消退していく[1-3]。

PHSは発生の非常に早期に消退するためその完全なremnantを出生後に認めることは稀であるが、現在までに数例の報告がある[14-16]。これらPHSのremnantとされる静脈路の特徴は胎生期の周囲の組織との解剖学的位置関係を維持していることである(Figure 3)。すなわち末梢側はcavernous sinusのlateral wingに接続し、中枢側は内頸静脈に連続する。中頭蓋底からsuperficial petrosal nerveに沿って顔面神経

裂孔の付近から錐体骨に侵入する。錐体骨内では顔面神経から下位脳神経の外側および聴胞（迷路）の外側を尾側に向かって走行する。錐体骨からはjugular foramenの近傍で出て内頸静脈(anterior cardinal vein)に接続する。

多くの脊椎動物でPHSの発生までは共通の発生構造であることが確認されているが、哺乳類ではsigmoid sinusなどの二次的に発生するposterior dural sinusが主要な静脈路となるのに対して爬虫類ではPHSは終生脳の重要な静脈路であるなど、これ以降の静脈発生に多様性がある[17]。

Cavernous Sinusの発生とCavernous Sinus Capture (Figure 2)

Cavernous sinusは成人においてはsuperficial middle cerebral vein (SMCV)が接続する頭蓋内還流を支える重要な静脈路であるが、胎生期の初期には頭蓋内還流には関わらないとされる。cavernous sinusが脳の血流に関与するのは終脳の表層の静脈還流を担うSMCV-primitive tentorial sinusの血流がcavernous sinusに流れるようになってからである。

Cavernous sinusの発生は胎生9週頃、頭蓋発生に伴いpro-otic sinus末梢側の内側に発達するvenous plexiformがその始まりとされている。この段階でcavernous sinusはprimitive maxillary vein, dorsal pharyngeal veinなど頭蓋外および軟骨頭蓋の静脈還流を受ける静脈路として機能しており脳の血流は受けていない。この時期の終脳は前方に張り出すように急激な発達を続けている。終脳の腹外側にあるtelencephalic vein（将来のSMCV）のdural stemは前後方向に引き伸ばされ、primitive tentorial sinusを形成している。

このprimitive tentorial sinusの血流が二次的にcavernous sinusに向かうようになる過程はcavernous sinus captureと呼ばれている。この過程はposterior dural sinus (sigmoid sinus)のみであったテント上の静脈還流に前方のcavernous sinusを経由するルートが加わるという意味で非常に重要である。このcavernous sinus captureの起こる部位や有無によって成人のSMCVの還流様式が決定することになり以下の4つのバリエーションに分類される。①Primitive tentorial sinus type; SMCV-primitive tentorial sinusはcavernous sinusにcaptureされることなくSMCVの血流はprimitive tentorial sinusを介してSPSやtransverse sinusに還流される。②paracavernous sinus type; 比較的外側でlateral wing of cavernous sinusにcaptureされSMCVの血流はforamen ovaleを通りpterygoid plexusに流出する。③cavernous sinus type; 内側でcaptureされSMCVの血流はcavernous sinusもしくはlaterocavernous sinusを介してpterygoid plexusやinferior petrosal sinusに還流される。④Undeveloped type; SMCVが未発達で終脳（大脳半球）の表層の血流はVeins of Labbé and/or Trolardを介して主に還流される。これらのSMCVの還流のバリエーションは排他的ではなく、実際に①のパターンでもよく見ると小さなチャンネルをcavernous sinusとの間に認めることがある。このバリエーションは臨床的に新生児期の血管奇形で大きな意味をもつ。新生児期のGalen大静脈瘤やdural sinus malformationではposterior dural sinusを介した静脈還流が著明に障害されるため、鬱滞した静脈血流をcavernous sinusに逃がすことができるcavernous sinus captureは予後良好因子とされている。

Padgetはこのcavernous sinus captureに関して“**Apparently seldom at birth, do the cavernous and inferior petrosal sinus drain any vein in brain**”と記載しており生後にこのcaptureが起こるとされ、文献上も長く信じられてきた。しかしながら胎生期のcadaver studyで20%の症例でSMCVがcavernous sinusに接続しているという報告[18]やCTVを用いた新生児期乳児期の静脈路の解析では生後直後の①—④のバリエーションの頻度は成人のバリエーションの頻度と差がなかったという報告がある[19](Fig.2)また出生直後の新生児期のGalen大静脈瘤やdural sinus malformation症例でもcavernous sinus captureを認めることは少なくなく、基本的にはcavernous sinus captureは生前に起こる現象であると思われる。

cavernous sinus captureは後方から前方への血流のシフトを見ており、morphologicalなcavernous sinusとprimitive tentorial sinusの接続はそれ以前に起こっていると思われる。Padgetのイラストを見ると cavernous sinus captureを除けば、胎生期の9週遅くとも11週までに、成人で認められるほとんど全

での硬膜静脈洞がmorphologicalに形成されている。この時期はちょうど原始髄膜からくも膜、硬膜、頭蓋骨が分化、発達する時期に相当する。推測の域を出るものではないが、硬膜が未分化の時期であれば全く新しい脈管をinterdural spaceに作るのはいずれも難しいが、分化した硬膜が形成されれば一から静脈洞を内部に形成するのはより難しくなる。従ってこの時期にmorphologicalに静脈洞がほぼ形成されているように見えるのは、言い換えれば、頭蓋骨、硬膜といった周辺組織が分化するため、根本的な形態変化をすることが以降困難となり、この時期までに形成された静脈路を最大限に利用して、すでにある静脈が拡張・退縮することで、これ以降の静脈洞の発生が進むことになると言えるだろう。恐らくprimitive tentorial sinusとcavernous sinusとの間の潜在的な静脈路の接続形成は胎生9-11週ごろまでに起こっていると思われる。その後、出生前までの時期にposterior dural sinusからcavernous sinusへの血流のシフトすなわちcavernous sinus captureが起こるのではないかと推測できる。

Inferior Petrosal Sinus, Basilar Plexusの発生

Inferior petrosal sinus (IPS), basilar plexus (BP)は発生的に比較的新しい静脈路である。前記の通りPHSは舌咽神経の外側、迷走神経の内側を走行するが、その後、二次的な吻合が迷走神経の外側に形成されPHSの本幹は舌咽神経、迷走神経の外側に移動する。しかし内側のchannelは延髄からくるpia-arachnoid vein (bridging vein)であるventral myelencephalic veinやhypoglossal veinのstemとして遺残する。胎生8-9週頃に、このdural stemが頭腹側でpro-otic sinusの周囲に形成されるdural venous plexiformと吻合して二次的にIPSが形成されるとされている。またcavernous sinusやIPSを形成するdural plexiformが左右に吻合したものがintercavernous sinusやBPとなるとされている[1,2]。

IPSはjugular veinに頭蓋外で合流することが多いとされているが、その合流の仕方によっていくつかのバリエーションに分類される。発生学的にIPSの原器となるVentral myelencephalic veinのstem部分、Ventral myelencephalic vein、hypoglossal veinなどのsegmental vein、それをつなぐintersegmental veinとjugular veinやvertebral venous plexusで作られるvenous networkのどのchannelが選択されるかで、そのバリエーションが決定されるとされている[20]。

頭蓋底のOsseous Vein (Figure 3)

最近のCTVを用いた研究で頭蓋底の骨内に一定の解剖学的特徴を持った静脈路が存在することが明らかになりつつある。clival diploic veinは斜台骨内を縦走する静脈路で成人例の14%に認められる[21]。頭側はposterior intercavernous sinusやbasilar plexus、尾側はinferior petroclival veinやjugular tubercle venous complexなどに接続する。

Jugular tubercleには4割以上の確率で内部に静脈路が存在し頭蓋底の骨内で最も静脈路が豊富な領域の一つである。周囲のanterior condylar vein, jugular vein, posterior condylar vein, IPS, clival diploic veinなどの静脈路と豊富な接続を持ち、この静脈路はjugular tubercle venous complexと呼ばれている[22]。

これらの骨内の静脈路は最近になって知られるようになったためPadgettなどのイラストにはなく、その発生は推測をするしかないが、盲端ではなく周囲の頭蓋底の静脈路と複数の交通をもち静脈のネットワークを形成することから、単純な骨のドレナージを担う静脈として発生したと考えるよりは胎生9-11週以前、骨形成より前に原始髄膜内の将来の骨となる層に形成されたvenous plexiformを起源と考える方が妥当である。またclival diploic veinは蝶形骨洞の含気が少ないほど検出率が上昇するとされており[21]、蝶形骨洞の含気が少ない胎生期から小児期以前にかけては成人に比べて高い頻度でこの静脈路が存在し含気の進行に伴い静脈路が閉塞している可能性が示唆される。

頭蓋底の静脈発生のまとめ

頭蓋底静脈路の発生を考える上で以下の4つの時期に大きく分けると理解しやすい。

1. 静脈路がなく拡散によって全身の組織の酸素補給がされていた発生の初期
2. Vasculogenesis/Angiogenesisによって脳の基本的な静脈路が形成され血液循環が始まる時期、脳の静脈血流はprimary head sinusで還流される。
3. posterior dural sinusの発達によりprimary head sinusが消退し、頭蓋内の静脈構造がmorphologicalにほぼ形成される時期
4. すでにある潜在的な静脈路を利用しながら拡張、消退をしつつ脳血流の需要に合わせて成人の静脈路が形成されていく時期でcavernous sinus captureによりposterior dural sinusからcavernous sinusへ脳静脈血流のシフトが起こる時期

結論

脳静脈路の発生の知識は臨床上必要になることは決して多くないが、その解剖やバリエーションを理解する上では有用である。画像診断技術の向上や脊椎動物の系統発生にかかわる基礎研究によって理解が進むことが期待される。

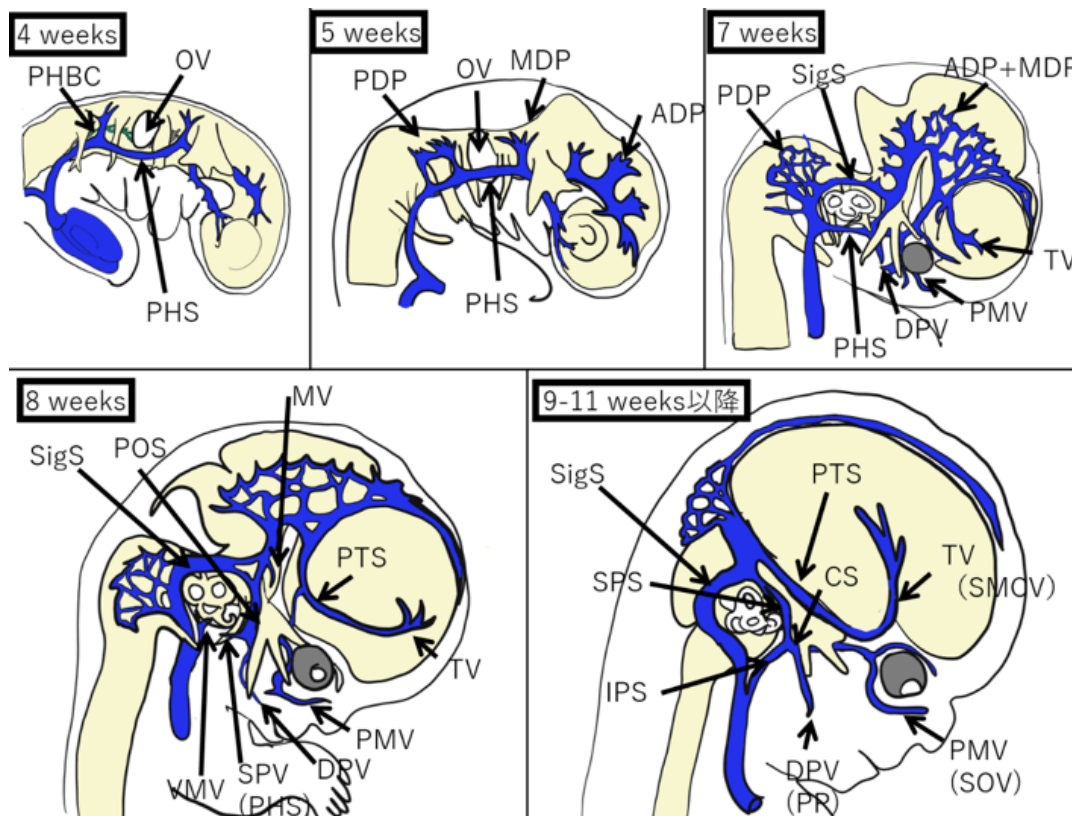


Figure 1 静脈洞の発生 (Padget[2]らのイラストをもとに作成)

ADP; anterior dural plexus, CS; cavernous sinus, DPV; dorsal pharyngeal vein, MDP; middle dural plexus MV; metencephalic vein (future SPS and Petrosal vein), OV; otic vesicle (future Labyrinth)
 PDP; posterior dural plexus, PHBC; primordial hindbrain channel, PHS; primary head sinus
 PMV; primitive maxillary vein (future SOV), POS; Pro-otic sinus (future CS), PTS; primitive tentorial sinus
 SigS; sigmoid sinus, SOV; superior orbital vein, SPV; superficial petrosal vein (remnant of PHS)
 TV; telencephalic vein (future SMCV), VMV; ventral myelencephalic vein (future IPS)

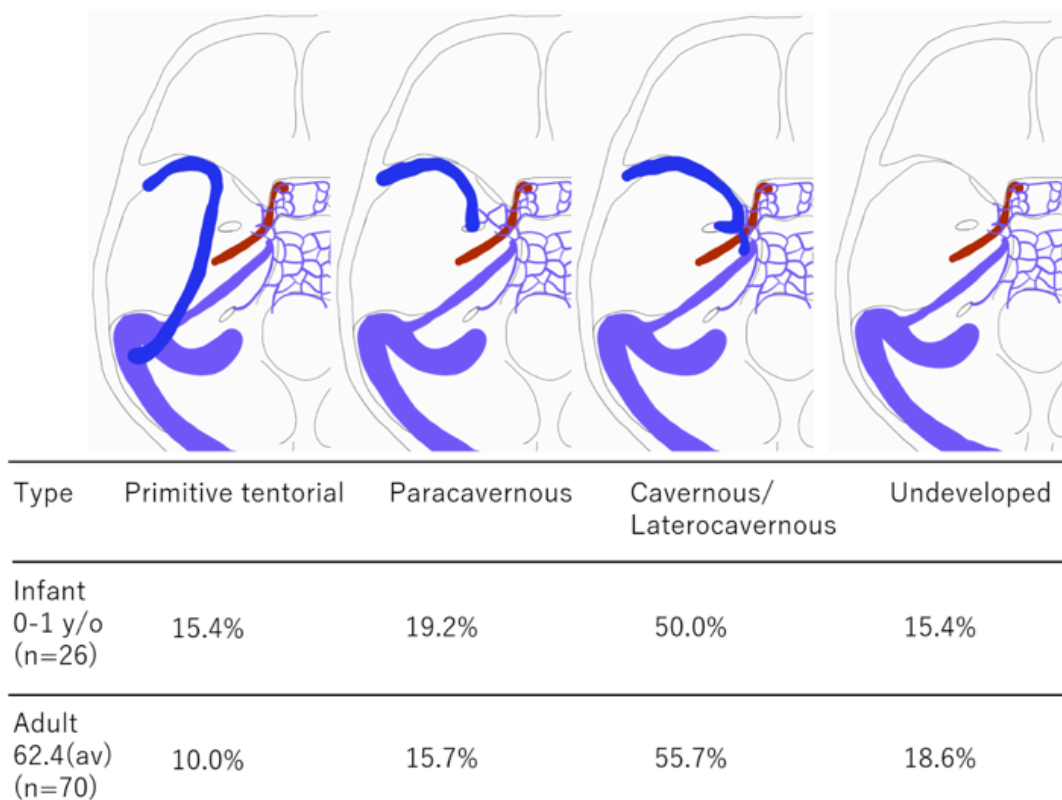


Figure 2. Superficial middle cerebral veinの還流パターン。[19]より。
乳児は0-1歳、成人は平均年齢62.4歳での各還流パターンの割合を示す。
各バリエーションの割合は成人と乳児で有意差を認めない。

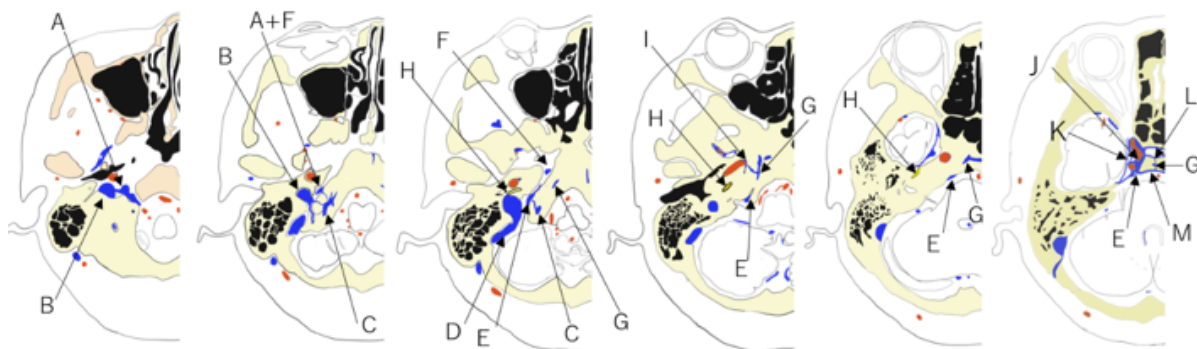


Figure 3. Primary Head Sinusの遺残の想定される走行路(黄緑)とOsseous Vein
A; anterior condylar confluence, B; jugular vein, C; jugular tubercle venous complex, D; sigmoid sinus, E;
inferior petrosal sinus, F; inferior petroclival vein, G; clival diploic vein, H; remnant of primary head sinus,
I; internal carotid artery venous plexus of Rektorzik, J; cavernous sinus, K; laterocavernous sinus,
L; posterior intercavernous sinus, M; basilar plexus

参考文献

- [1] PADGET DH. The cranial venous system in man in reference to development, adult configuration, and relation to the arteries. *Am J Anat* 1956;98:307–55. doi:10.1002/aja.1000980302.
- [2] PADGET DH. The development of the cranial venous system in man from the viewpoint of comparative anatomy. *Contrib Embryol* 1957;36:79–140.
- [3] Streeter GL. The development of the venous sinuses of the dura mater in the human embryo. *Am J Anat* 1915;18:145–78. doi:10.1002/aja.1000180202.
- [4] Streeter GL. The developmental alteration in the vascular system of the brain of human embryo. *Contrib Embryol* 1918;271:5–38.
- [5] Sabin F. Origin and development of the primitive vessels of the chick and of the pig. *Contrib to Embryol* 1917.
- [6] Risau W, Sariola H, Zerwes H-G, Sasse J, Eklom P, Kemler R, et al. Vasculogenesis and angiogenesis in embryonic-stem-cell-derived embryoid bodies. *Development* 1988;102:471–8.
- [7] Poole TJ, Coffin JD. Vasculogenesis and angiogenesis: Two distinct morphogenetic mechanisms establish embryonic vascular pattern. *J Exp Zool* 1989;251:224–31. doi:10.1002/jez.1402510210.
- [8] Risau W, Flamme I. Vasculogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1995;11:73–91. doi:10.1146/annurev.cb.11.110195.000445.
- [9] Asahara T, Murohara T, Sullivan A, Silver M, van der Zee R, Li T, et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 1997;275:964–7. doi:10.1126/SCIENCE.275.5302.964.
- [10] embryology HE-M of human, 1912 undefined. The development of the vascular system. *Ci.nii.ac.jp* n.d.
- [11] Isogai S, Lawson ND, Torrealday S, Horiguchi M, Weinstein BM. Angiogenic network formation in the developing vertebrate trunk. *Development* 2003;130:5281–90. doi:10.1242/dev.00733.
- [12] Fujita M, Cha YR, Pham VN, Sakurai A, Roman BL, Gutkind JS, et al. Assembly and patterning of the vascular network of the vertebrate hindbrain. *Development* 2011. doi:10.1242/dev.058776.
- [13] Mortazavi MM, Griessenauer CJ, Krishnamurthy S, Verma K, Loukas M, Tubbs RS. The inferior petrosal sinus: A comprehensive review with emphasis on clinical implications. *Child's Nerv Syst* 2014;30:831–4. doi:10.1007/s00381-014-2378-7.
- [14] Hermans R, van Rensburg LJ. An aberrant vascular channel in the petrous bone: persistent lateral capital vein? *Eur Radiol* 2009;19:2958–64. doi:10.1007/s00330-009-1492-5.
- [15] Mitsuhashi Y, Hayasaki K, Kawakami T, Nagata T, Kaneshiro Y, Umaba R, et al. Embryonic Primary Head Sinus may Persist in the Petrosal Bone. *J Neuroendovascular Ther* 2016;10:254–63. doi:10.5797/jnet.0a.2016-0067.
- [16] Mizutani K, Akiyama T, Yoshida K. The remnant of primary head sinus found in the case of dural arteriovenous fistula: A case report. *Interv Neuroradiol* 2016;22:452–6. doi:10.1177/1591019916641903.
- [17] GROSSER O, BREZINA E. Ueber dieEntwicklungder Venen des Kopfes und Halses bei Reptilien. 1895.
- [18] Knosp E, Müller G, Perneczky A. Anatomical remarks on the fetal cavernous sinus and on the veins of the middle cranial fossa. *The Cavernous Sinus*, Vienna: Springer Vienna; 1987, p. 104–16. doi:10.1007/978-3-7091-6982-7_7.
- [19] Mizutani K, Miwa T, Akiyama T, Sakamoto Y, Fujiwara H, Yoshida K. Fate of the three embryonic dural sinuses in infants: the primitive tentorial sinus, occipital sinus, and falcine sinus. *Neuroradiology* 2018;60:325–33. doi:10.1007/s00234-018-1980-x.
- [20] Mitsuhashi Y, Nishio a, Kawahara S, Ichinose T, Yamauchi S, Naruse H, et al. Morphologic evaluation of the caudal end of the inferior petrosal sinus using 3D rotational venography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1179–84. doi:10.3174/ajnr.A0489.
- [21] Mizutani K, Toda M, Kurasawa J, Akiyama T, Fujiwara H, Jinzaki M, et al. Analysis of the venous channel within the clivus using multidetector computed tomography digital subtraction venography. *Neuroradiology* 2017. doi:10.1007/s00234-017-1784-4.
- [22] Mizutani K, Akiyama T, Minami Y, Toda M, Fujiwara H, Jinzaki M, et al. Intraosseous venous structures adjacent to the jugular tubercle associated with an anterior condylar dural arteriovenous fistula. *Neuroradiology* 2018;1–10. doi:10.1007/s00234-018-1990-8.