

## 中大脳動脈の形成異常

### MCA dysplasia with developmental collaterals

金沢大学 脳神経外科 内山尚之

Naoyuki Uchiyama, Department of Neurosurgery, Kanazawa University Hospital

Key words: dysplasia, middle cerebral artery, moyamoya disease

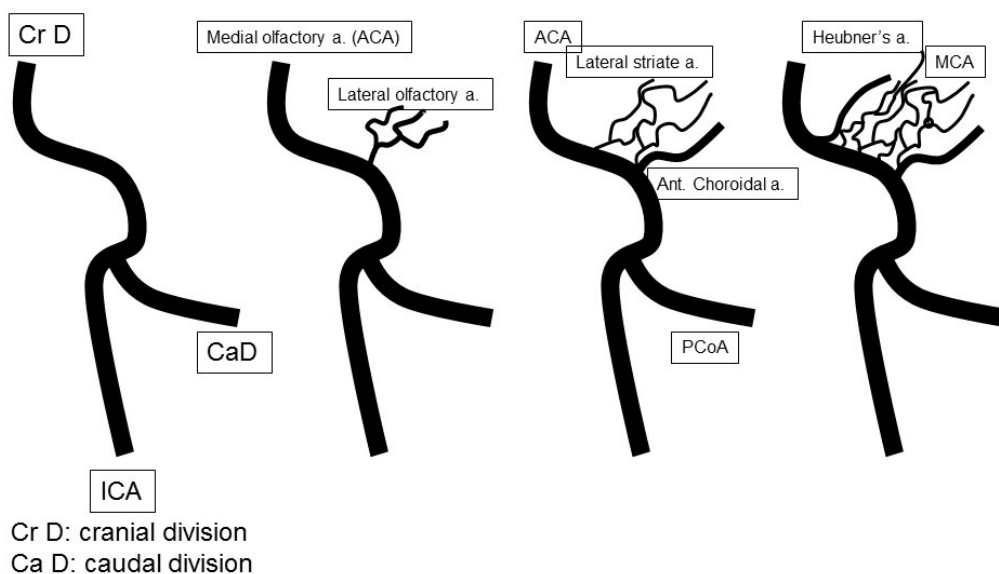
#### 背景

中大脳動脈は、脳内主幹動脈の中でもっとも遅く形成される動脈である。胎生期に内頸動脈からcranial division (のちの前大脳動脈)とcaudal division (のちの後交通動脈)が分岐する。中大脳動脈は、その後、前大脳動脈から生えるように形成される。そのもっとも若い主幹動脈である中大脳動脈にはいくつかの形成異常があることが知られている。代表的なものは、duplicated MCA (重複中大脳動脈), accessory MCA (副中大脳動脈)である。さらにfenestration of MCA, unfused MCA, twiglike MCAなどが報告されている。本稿では、これまでに報告された中大脳動脈の形成異常を自験例も合わせて提示する。特に、twiglike MCAの形態学的特徴を示し、もやもや病との関連について考察する。

#### 中大脳動脈の発生

中大脳動脈は、前大脳動脈や前脈絡叢動脈より新しい動脈で、前大脳動脈の分枝と考えられる。胎生期、内頸動脈はcranial divisionとcaudal divisionに分かれ、cranial divisionはmedial/lateral olfactory arteryに分かれる。Medial olfactory arteryは前大脳動脈に、lateral olfactory arteryはlateral striate arteryと前脈絡叢動脈になる。鳥類、哺乳類では、lateral striate arteryはHeubner arteryと中大脳動脈になる(図1)。

図1. 中大脳動脈の発生



#### 中大脳動脈の形成異常

中大脳動脈の形成異常には、accessory MCA, duplicated MCA, fenestration, unfused MCA, twiglike MCAなどがある。それぞれの特徴を示す。

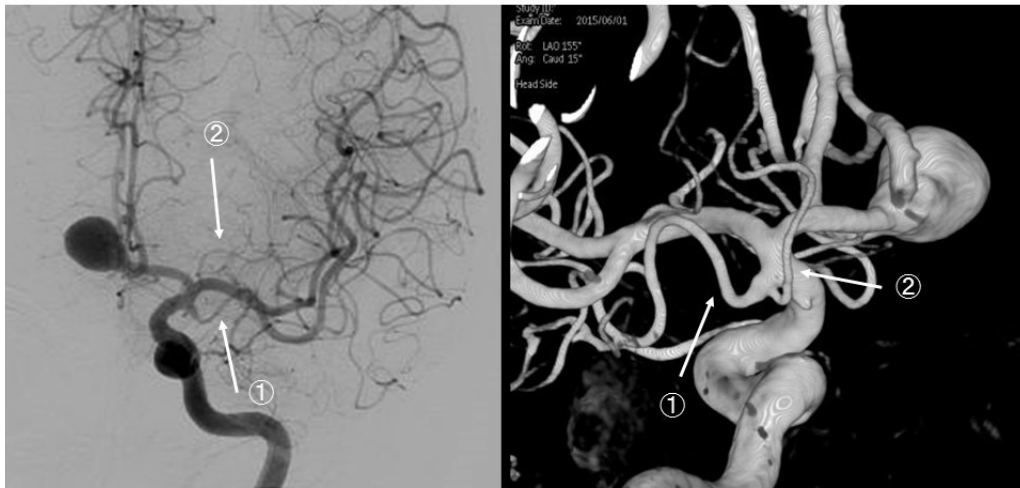
1. Accessory MCA, duplicated MCA<sup>1)</sup>

Accessory MCAは0.2-2.9%の頻度で見られ、ほとんどの場合A1から分岐し、前頭葉への第1分枝であるorbitofrontal arteryを出す。A2から分岐することは少ないが、その場合、皮質枝を有するHeubner arteryとの区別は困難である。Accessory MCAはhypertrophied RAH (recurrent artery of Heubner) である、とする考えもある<sup>2)</sup>。

Duplicated MCAは0.3-4%の頻度で見られ、側頭葉への第1分枝であるanterior temporal arteryを出す。発生学的に中大脳動脈はlateral striate arteryから生じるので、その分岐部はもっとも中枢側の場合でも前脈絡叢動脈より中枢側にはならない。しかし、duplicated MCAと前脈絡叢動脈が共通幹を形成する場合がある(図2)。

2. Fenestration

図2. common trunk of MCA & anterior choroidal artery



①MCA, ②anterior choroidal artery

中大脳動脈のfenestrationは0.17-1%の頻度で見られる。脳底動脈や前交通動脈のfenestrationに比べると少ない。Gailloudら<sup>3)</sup>は、中大脳動脈形成期に網目状の血管がある(図1)が、それが癒合して1本の中大脳動脈になる過程で、temporo-polar arteryが通常的位置より近位で分岐するとfenestrationが生じる可能性を示した(図3)。

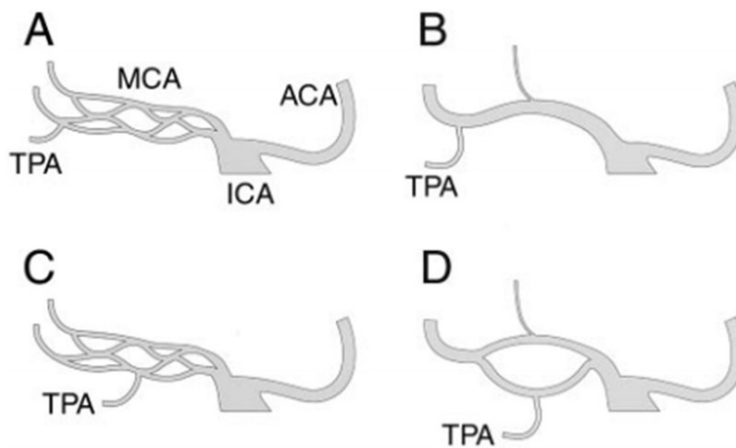
3. Unfused MCA, twiglike MCA

中大脳動脈はlateral striate arteryから形成されるが、lateral striate arteryは大脳基底核を栄養する動脈である。Lateral striate arteryが大脳基底核へ栄養を送る際には網目状に進展していく。ヒトの場合、その後の大脳皮質の発達が著明であるため、大脳基底核部への血流だけでなく、大脳皮質に血流を送るための太い中大脳動脈が形成される必要がある。網目状の血管は、穿通枝として基底核への血流を保ちつつ徐々に癒合し1本の中大脳動脈が完成すると考えられている(図1)。しかしこの網目状血管の癒合過程に何らかの問題が生じると、その網目が残存する場合がある。2005年にCekirgeら<sup>4)</sup>はその状態を“embryonic unfused MCA”と命名した。Liuら<sup>5)</sup>も同年によく似た症例を報告し、“twiglike MCA”と呼んだ。それ以前にも、この網目状血管の特徴は病名に含まれていないが、“MCA aplasia<sup>6)</sup>”

spontaneous MCA occlusion<sup>7)</sup>”“ICA atresia<sup>8)</sup>”などの名称の血管形成異常が報告されており、いずれの症例も網目状のcollateral networkの存在が本文中に記載されている。

本邦においては、“もやもや病”という疾患概念が1970年代より浸透してきたため、このような血管異常を見た場合、まずもやもや病と診断できるかどうかを検討されてきたものと思われる。そしてもやもや病と診断できない網目状の血管を伴った中大脳動脈閉塞症は、“特発性中大脳動脈閉塞症<sup>9)</sup>”として報告されていた。2012年にはSeoら<sup>10)</sup>がtwiglike MCAの12例のまとめを報告した。その後も、もやもや病の診断基準には合致しない、血管網を有する中大脳動脈閉塞の報告が続いている。多くの場合、網目状の血管内に動脈瘤が形成され、それが破綻した場合、くも膜下出血、脳室内出血をきたした、とするものである。最近の報告の中でも、twiglike MCAが生じる過程についての考察は、やはり胎生期の網目状の血管の癒合不全によって生じている可能性が示されている<sup>11)12)</sup>(図4)。

図3. fenestration の過程



Gailloud P et al: AJNR 23: 585-7, 2002 より  
A. Fetal stage, B. Adult configuration, C. Fetal stage, early branching TPA, D. Fenestrated MCA

図4. twiglike MCAの発生

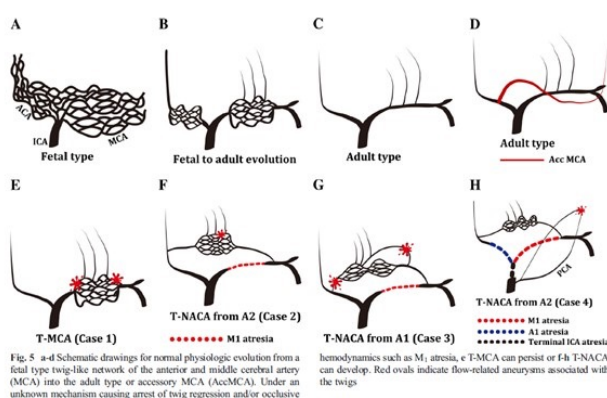


Fig. 5 a-d Schematic drawings for normal physiologic evolution from a fetal type twig-like network of the anterior and middle cerebral artery (MCA) into the adult type or accessory MCA (AccMCA). Under an unknown mechanism causing arrest of twig regression and/or occlusive hemodynamics such as M1 atresia, e T-MCA can persist or Fb T-NACA can develop. Red ovals indicate flow-related aneurysms associated with the twigs.

Shin HS et al: Acta Neurochir 156: 1637-46, 2014

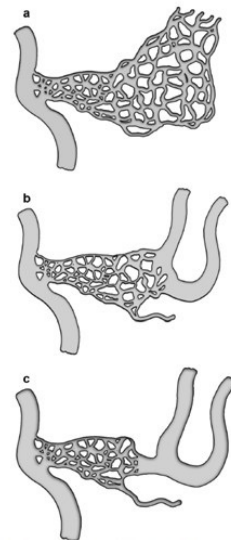


Fig. 1. (A) During the embryonic stage, MCA is made up of arterial twigs; (B) an early interruption in the developmental stage can result with the UE Tw MCA variation and this network may constitute MCA branches distal to bifurcation without M1 segment or the distal M1 segment of MCA before bifurcation (C).

Akkan K et al: Eur J Radiol 84: 2013-8, 2015

Twiglike MCAともやもや病の関係について

Twiglike MCA (自験例)

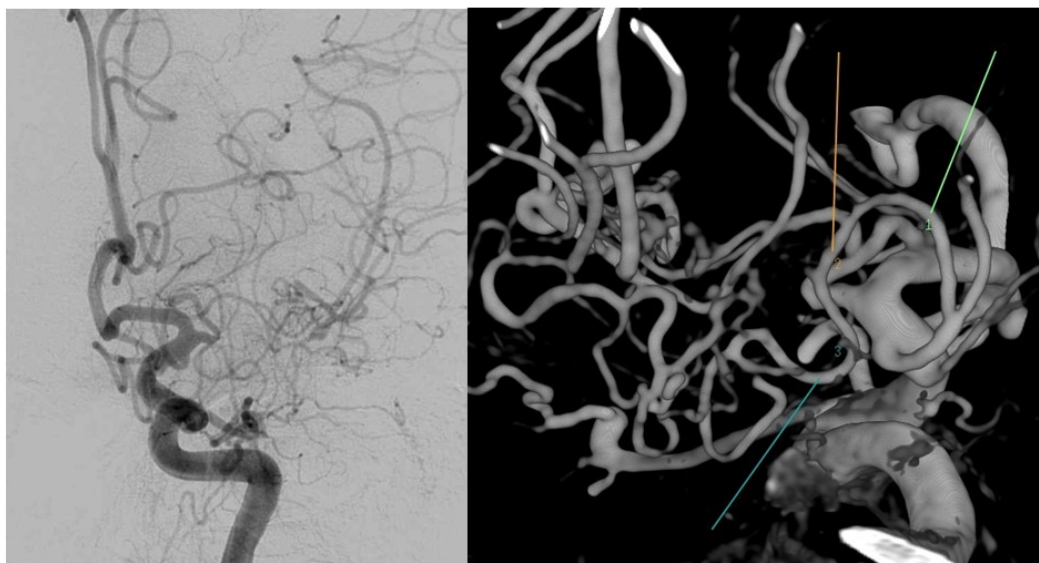
2013年にこの会で自験例を報告させていただいた。網目状の血管を伴った中大脳動脈閉塞症例は7例あった。そのうちの5例は動脈硬化性に閉塞し、側副血行として穿通枝networkが拡張したものと考えたが、2例は発生異常を考えたほうが自然に思えた。その後の3年間に、さらに4例のtwiglike MCAを経験した。過去の2例を含め、6例の特徴をまとめる。

case	age	sex	sympton	rt/lt	aneurysm	細い M1	Anterior choroidalartery と MCA の吻合
1	46	M	headache	lt		+	+
2	77	F	SAH	lt	+	+	+
3	56	F	headache	rt		+	-
4	17	M	headache	rt		+	+
5	50	F	headache	lt		+	N/A
6	36	F	headache	lt		+	N/A

6例中1例がSAHで発症した。他の5例は頭痛の精査時に発見されたが、頭痛は比較的軽微で特別な治療を必要としないものであり、偶然発見されたものと考えてよい。そのうちの1例は妹がもやもや病と診断されバイパス手術を受けていた。

血管病変の特徴は①片側の中大脳動脈に局限した閉塞および高度狭窄であること、②網目状の血管が存在していること、③穿通枝はその網目状の血管からでていること、④FIESTAおよび手術所見では、MCA本幹と思われる構造物がみられること、⑤M2以降の血管は正常であり順行性に脳を灌流していること、である。また半数の3例で、網目状の血管に、前脈絡叢動脈からの血管が入っていた (図5)。

図5. 症例1



Twiglike MCA

3D-RA(後方より): 前脈絡叢動脈より網目状血管へつながる

SAHで発症した1例のほかは、1例のみ脳血管予備能低下が示されたが、まったく症状がないため保存的に経過観察されている。その経過観察期間は1か月から5年（中央値2.4年）であり、その間複数回のMRIによる評価を行ったが、明らかな病変の進行はみられていない。

#### もやもや病との関係について

もやもや病と確定診断をするには両側病変であることが必須なので、この6例はもやもや病とは診断できない。また基礎疾患の存在が明らかとなった症例もなく、類もやもや病ともいえない。よって現段階では片側もやもや病（もやもや病の疑い）症例ということになる。

1例で妹がもやもや病と診断されているので、その例は今後両側性病変に移行するかもしれない。それ以外の症例はもやもや病と区別できるのだろうか？

小宮山らは、もやもや病という疾患概念には懐疑的であり、ウィリス動脈輪閉塞症が疾患の本質であり、もやもや血管（網目状の血管）の発達は発症時期や血流により異なっている方が自然であるとの考えを持っている<sup>13)</sup>。内頸動脈のcranial divisionの血管が、何らかの形成異常をきたして狭窄もしくは閉塞した場合、本来存在する網目状の血管が残存拡張し、もやもや血管となる。血管狭窄の部位はcranial divisionのどこでもよく、また網目状血管の残存程度（発達程度？）も個々の症例で異なっていてよい、との考えである。その考えに基づけば、もやもや病もtwiglike MCAも本質的には同じ疾患群（症候群？）と考えても良いかもしれない。

#### RNF213

もやもや病の原因は不明とされてきたが、近年RNF213がもやもや病の原因遺伝子として注目されている<sup>14)15)</sup>。これまでの報告では、家族性のもやもや病患者の95%、孤発性でも79%の患者にRNF213 c.14576G>Aの遺伝子多型がみられたとされる。さらに最近、Miyawakiら<sup>16)</sup>は、もやもや病の確診例の73%にRNF213 c.14576G>A variantを確認し、興味深いことには、片側もやもや病においても50%にこのvariantを確認した。彼らが片側もやもや病としたのは、片側であること以外はもやもや病の診断基準を満たすものであり、つまりはここで示したtwiglike MCAも含まれている可能性がある。

もやもや病の大部分に、そして片側もやもや病、言いかえるとtwiglike MCAの半数にRNF213の遺伝子多型がみられるということは、もやもや病とtwiglike MCAは本質的には同じ疾患群なのであろうか。RNF213遺伝子多型に未知の要素が加わることによって、かたや片側のMCAの異常のみが生じ、かたや両側病変が形成されていくとすれば、これは小宮山らの考え「もやもや病もtwiglike MCAも本質的には同じ疾患群」を支持するものである。

我々のtwiglike MCAは、病変は中大脳動脈に局限し、網目状の血管を有しそこから穿通枝をだしている。また、前脈絡叢動脈からその網目状の血管に合流する枝を出している症例もある。さらにはFIESTAおよび手術所見で細いM1の存在が確認されている。これらはすべて中大脳動脈の形成異常、つまりは網目状の血管が1本の中大脳動脈に集約される過程でのあやまりの結果と考えている。多くの場合、無症候性に経過していくものと思われるが、加齢とともに網目状血管に負荷がかかり動脈瘤が形成されて出血をきたすものがある。この形成異常にRNF213が何らかの形で関与している可能性は非常に高いと思うが、逆に考えると、このtwiglike MCAの病態と、従来のもやもや病の診断基準に合致する病態とを区別するものは何であろうか。今後の研究の進展が待たれる。

#### 参考文献

- 1) Teal JS et al: AJR 118: 567-75, 1973.
- 2) Handa J et al: Clin Radiol 21: 415-6, 1970.
- 3) Gailloud P et al: AJNR 23: 585-7, 2002.

*Niche Neuro-Angiology Conference 2016*

- 4) Cekirge HS et al: Neuroradiol 47: 690-4, 2005.
- 5) Liu et al: Cerebrovasc Dis 20: 1-5, 2005
- 6) KimMS et al: Surg Neurol 64: 534-7, 2005.
- 7) Seki Y et al: Surg Neurol 55: 58-62, 2001.
- 8) Park J et al: J Neurosurg 100: 332-4, 2004.
- 9) 府川 修ら: 脳神経外科 10: 1303-10, 1982.
- 10) Seo BS et al: Neurosurgery 70: 1472-80, 2012
- 11) Shin HS et al: Acta Neurochir 156: 1637-46, 2014
- 12) Akkan K et al: Eur J Radiol 84: 2013-8, 2015
- 13) 小宮山雅樹: 神経脈管学 pp429-50, 2012
- 14) Kamada F et al: J Hum Genet 56: 34-40, 2011
- 15) Liu W et al: PLoS One 6: e22542, 2011
- 16) Miyawaki et al: Stroke 44: 2894-7, 2013.