

海綿状血管腫と静脈奇形の合併 -最近の知見-

The association of developmental venous anomalies and cavernous malformations : Current clinical profile

城山病院 脳血管内治療科

Shiroyama Hospital, Center of Neurosurgery,
Division of Neuroendovascular Treatment

中澤和智

Kazutomo Nakazawa

Key words: cavernous malformation, developmental venous anomaly, review

はじめに

中枢神経系の血管奇形: Vascular malformationsはRussel and Rubinsteinによりarteriovenous malformation:AVM, capillary malformation (telangiectasia), venous malformation: VM, cavernous malformations:CM の4つに分類された¹⁾。しかしながら、実際には、この分類のみでなく、CMは cavernous angioma, cavernous hemangioma, cavernoma, angiographically occult vascular malformation, occult cerebrovascular malformation, occult vascular malformation など様々な名称で呼ばれている。また、VMもvenous angioma, medullary venous malformationとも記されている。最近の論文では Lasjaunias²⁾らが提唱したdevelopmental venous anomaly: DVAと呼ばれる機会が多い。本稿では、海綿状血管腫と静脈奇形の合併例における最近の知見につき、文献をレビューする。

海綿状血管腫の発生

家族例と孤立例では異なる発生機序が予想される。家族例はCMの20-30%と報告されている。常染色体優勢遺伝でCCM1, CCM2, CCM3の3つの遺伝子が家族例の約70%に認められる³⁾。各々7q11.2-q21, 7p15-p13, 3q25.2-27上に発見されている。しかしながら孤立例でのこれらの遺伝子の関与は認められていない⁴⁾。また、CMとDVAの合併例では、このような遺伝子の発現は見られず、DVAとCMの発生は遺伝子とは別に考える必要がある⁵⁾。

中枢神経系血管奇形の合併例 (mixed vascular malformation)

CMとDVA、AVMとDVA、CMとAVM または capillary component、Capillary telangiectasiaと VMなどの合併例が報告されている。その中で最も多い合併例はCMとDVAの合併である。

CMとDVAの合併頻度

CMとVMの合併はCMの2-29%、⁶⁾VMの約8%⁷⁾に報告されている。合併例は女性に多く、後頭蓋窩に多い、出血発症が多く、反復する出血も多い³⁾、逆に非合併ではVMもCMもテント上に多いと報告されている⁶⁾。

自然歴

孤立したVMの出血は0.22-0.68%/年、CMの症候性出血は0.1-0.6%報告され、で若年者、女性、以前に出血歴のあるもの、DVAとの合併例に多いとされている⁸⁾。

CMとDVA合併例の自然歴は不明であるものの、Abdulraufら⁴⁾は症候性の出血はCM単独例では16/42例(38.1%)、CMとDVA合併例では8/13(61.5%)と報告し、Kamezawa⁹⁾らは初発症状が出血であった

ものはCM単独例で10/23(43.5%)であったのに対しCMとDVA合併例では28/34例(82.4%)と報告し、CMとDVAの合併例では出血発症例が多いことが示唆される。

合併例の診断

MRIでの診断にはCMはT1強調画像、T2強調画像ともに周囲の低吸収帯を伴う、境界明瞭な混合吸収域として描出される。T2*-weighted imageなどのGradient-echo法がその検出に有用で、診断確定には必ずしもガドリニウムによる造影は必要としない。しかし、VMではflowが遅く、少ない血液量のために造影後の方が、拡張した静脈を検出しやすくなる。¹⁰⁻¹³⁾また、放射線誘発性のtelangiectasiaはMRI上CMと類似した所見とを呈すると考えられる¹³⁾。

また、Kamezawa⁹⁾らはvenous drainageに注目し、high resolution MRIを用いても合併するDVAの診断率はCMに通常のDVAを伴う群 (typical venous drainage群) では78.6%と高いものの、transcortical venous system を伴わない小静脈が拡張を示す群 (atypical venous drainage 群) では、10%しか診断できなかったためdigital subtraction angiographyの必要性を述べている。

どうやらCMとDVAの合併を画像ですべて評価することが困難と思われるが、近年開発されたSusceptibility-Weighted MR Image: SWIは、高空間分解能3D gradient echo MR法であり、特にCMやAV、telangiectasiaなどのlow flow vascular malformationの検出に有用である¹⁴⁾。

合併例の発生機序

McCormickらはVMでの静脈圧の上昇が後天的な毛細血管拡張を来とし、CMを誘導すると考えている¹⁵⁾。Lasjaunias²⁾らは、静脈性血管腫の拡張した静脈は、血行力学的な異常を来とし、しばしば合併する脳出血は、併存する海綿状血管腫に起因するか、もしくは血行力学的変化に対応しきれない静脈系に起因すると考えた。AwadやRothbart¹⁶⁾らは、静脈圧の上昇による微細出血が、血管新生が生じ、これらの新生血管が発生する“hemorrhagic angiogenic proliferation.”を提唱している。Wilson¹⁷⁾らはDVAの流出静脈路の障害や過負荷により先在するarteriovenous connection が開いた結果、虚血や小出血のカスケードが誘発され、angiogenic factorが分泌され、新たな血管新生が生じ、これらの新生血管がmalformationに変化してゆくと仮説している。

William¹⁸⁾らもDVAの静脈路狭窄による静脈圧上昇が誘因と疑われたCMの合併例を報告している。CMのde novo 発生は家族例では0.36個/年であり、いくつかのde novo CMは併存するDVAの近傍に出現したと報告されている^{19,20)}。

また、放射線治療の脳静脈への影響でも“hemorrhagic angiogenic proliferation.”を生じることが報告されている¹²⁾。併存するDVAを残しCMのみを摘出したWurm²¹⁾らは9例中3例の再発を認めており、DVAがまず最初に存在し、CMが出現してくるという一原説を示唆している。

治療

治療は症候性なのか無症候性なのか、症状は進行性なのか否か、手術的治療が容易なのか困難なのかなどを考慮して決められる。定位放射線治療の報告もあるが、賛否両論である。諸家らの報告ではDVAは正常の静脈還流に関与しており、もし、手術的治療を選択しても、DVAの摘出や切除は静脈還流障害や脳浮腫、静脈梗塞原因となると考えられており、通常は合併したCMの摘出のみが推奨される。しかし近年、DVAにも手術的治療をし、経過が良好であったとの報告も散見される。Abe²²⁾らはangiographically occult DVAで拡張血管の壁の変性が見られたが、DVAでは正常白質に拡張した薄い壁を有する血管に変性は見られなかったという病理検討を加え、angiographically occult DVAの摘出は安全であったと述べている。また、Wurm²¹⁾らはCMとDVAの合併した9手術例で3例が再発またはde novo 病変が出現し、その3例を含めた9例でDVAのtranscerebral veinの切断を行ったが、術後の合併症は無かったと報告している。

結語

CMとDVAは最も多いmixed vascular malformationである。その自然歴は不明であるものの出血発症例が多いことが示唆される。診断には単純MRIだけでなく造影MRIやT2*-weighted imageやSWI、高精度な血

管撮影が有用である。まだ推論の域をでないものの、CMの出現にはDVAの静脈流出路狭窄や静脈圧の上昇、過負荷が誘因となっていると考えられている。合併例の治療指針には一定の基準はないものの、手術的治療時には合併するCMのみを摘出することが一般的である。しかし、一部の報告で、合併したDVAの切断の有用性が示唆されている。

References

1. Russel DS, Rubinstein LJ. Pathology of the Nervous system. 2nd ed. New York, NY : Williams & Wilkins. 345, 1963
2. Lasjaunias P, Burrows P, Planet C. Developmental venous anomalies (DVA): the so-called venous angioma. *Neurosurg Rev* 9:233-244, 1986
3. Mindea SA, Yang BP, Shenkar R, Bendok B, Batjer HH, Awad IA. Cerebral cavernous malformations: clinical insights from genetic studies. *Neurosurg Focus* 21:E1-7, 2006
4. Abdulrauf SI, Kaynar MY, Awad IA. A Comparison of the clinical profile of cavernous malformation with and without associated venous malformations. *Neurosurgery* 44: 41-46, 1999
5. Guclu B, Ozturk AK, Pricola KL, Seker A, Ozek M, Gunel M. Cerebral venous malformations have distinct genetic origin from cerebral cavernous malformation. *Stroke* 36:2479-2480, 2005
6. Abe T, Singer RJ, Marks MP, Norbash AM, Crowley RS, Steinberg GK. Coexistence of occult vascular malformations and developmental venous anomalies in the central nervous system: MR evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol* 19: 51-57, 1998
7. Ragamonti D, Spetzlar R. The association of venous and cavernous malformations: report of four cases and discussion of the pathophysiological, diagnostic, and therapeutic implications. *Acta Neurochir (Wien)* 92:100-105, 1988
8. Shahi RA, Bhattacharya JJ, Currie DG, Papanastassiou V, Ritchie V, Roberts RC, Sellar RJ, Warlow CP. Prospective population-based detection of intracranial vascular malformations in adults: The Scottish Intracranial Vascular Malformation Study (SIVMS). *Stroke* 34: 1163-1169, 2003
9. Kamezawa T, Hamada JI, Niino M, Kai Y, Ishimaru K, Kuratsu JI. Clinical implications of associated venous drainage in patients with cavernous malformation. *J Neurosurg* 102:24-28, 2005
10. Crecco M, Fiosis R, Vidiri A. Venous angioma: plain and contrast enhanced MRI and MR angiography. *Neuroradiology* 37: 20-24, 1995
11. Wilms G, Demaerel P, Marchal G, Albert M, Baert L, Plets C. Gadolinium-enhanced MR imaging of cerebral venous angiomas with emphasis in their drainage. *J Comput Assist Tomogr* 32: 199-206, 1991
12. Wilm G, Marchal G, VanHecke P, Van Fraeyenhoven L, Decrop E, Baert AL. Cerebral venous angiomas. *Neuroradiology* 32:81-85, 1990
13. Gaensler EH, Dillon WP, Edward MB, Laeson DA, Rosenau W, Wilson CB. Radiation-induced telangiectasia in the brain simulates cryptic vascular malformations at MR image. *Radiology* 193: 629-636, 1994
14. Haacke EM, Xu Y, Cheng YC. Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn Reson Med* 52: 612-618, 2004
15. McCormick WF: The pathology of vascular ("arteriovenous") malformations. *J Neurosurg* 24:807-816, 1966
16. Rothbart D, Award IA, Lee J, Kim J, Harbaugh R, Criscuolo GR. Expression of angiogenic factors and structural protein in central nervous system vascular malformations. *Neurosurg*

gery 38:915-925,1996

17. Wilson CB, Crypted vascular malformations. Clin Neurosurg 38:49-84, 1992
18. William P.D. Cryptic vascular malformations: Controversies in Terminology, Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment. AJNR:18,1839-1846, 1997
19. Cakirer S. De novo formation of a cavernous malformation of the brain in the presence of a developmental venous anomaly. Clin Radiol 58: 251-256, 2003
20. Campeau NG, Lane JI. De novo development of a lesion with the appearance of a cavernous malformation adjacent to existing developmental venous anomaly. AJNR Am J Neuroradiol 26: 156-159, 2005
21. Wurm G, Schnizer M, Fellner FA. Cerebral cavernous malformations associated with venous anomalies: surgical consideration. Neurosurgery 57(1 Suppl): S42-S58, 2005
22. Abe M, Hagihara N, Tabuchi K, Uchino A, Miyasaka Y. Histologically classified venous angiomatous of the brain. Neurol Med Chir (Tokyo) 43: 1-11, 2003