

## Pial AVF and RASA1 mutation

石黒友也<sup>1</sup>, 小宮山雅樹<sup>1</sup>, 師岡誉也<sup>2</sup>, 寺田愛子<sup>1</sup>, 松阪康弘<sup>2</sup>, 坂本博昭<sup>2</sup>

Tomoya Ishiguro<sup>1</sup>, Masaki Komiyama<sup>1</sup>, Takaya Morooka<sup>2</sup>, Aiko Terada<sup>1</sup>,  
Yasuhiro Matsusaka<sup>2</sup>, Hiroaki Sakamoto<sup>2</sup>

大阪市立総合医療センター 脳神経外科<sup>1</sup>, 小児脳神経外科<sup>2</sup>

Department of Neurosurgery<sup>1</sup>, Pediatric Neurosurgery<sup>2</sup>, Osaka City  
General Hospital

Key word: pial arteriovenous fistula, capillary malformation, RASA1 mutation, capillary malformation-arteriovenous malformation

### 【緒言】

Capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM)は皮膚の多発性CMを認め、さらに頭蓋内、顔面、四肢などのAVMやarteriovenous fistula (AVF)を合併している疾患である。CM-AVMは常染色体優性遺伝で、原因にRASA1遺伝子のmutationが指摘されている<sup>1,2,4</sup>。後頭蓋窩pial AVFに対して経動脈的塞栓術を行ったCM-AVMの1例を報告する。

### 【症例】

8歳、女児。現病歴は4歳頃に胸腹部と四肢に茶褐色の斑点があることに両親が気づいた。7歳時に側弯症が疑われて施行されたMR検査で偶然に後頭蓋窩の血管病変が指摘された。既往歴に特記事項なく、家族歴は父母および妹のいずれも外表所見含めて特記事項はなかった。入院時所見は胸腹部と四肢に数mmから数cm大の茶褐色を呈したCMを多発性に認めていた (Fig.1)。

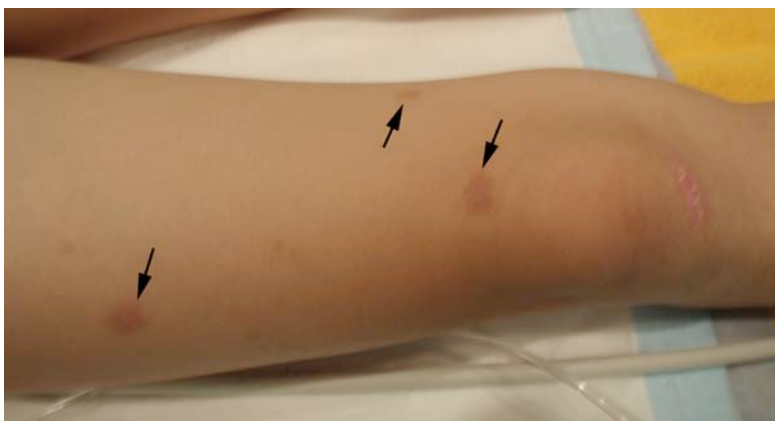


Fig.1: Photograph showing brown, round-to-oval capillary malformations on the right thigh (arrows).

神経脱落症状はなく、運動発達遅延もなかった。MR検査およびCT angiography (CTA)で病変は延髄右背側に16mm大のvarixを伴う血管奇形と考えられた (Fig.2A,B).

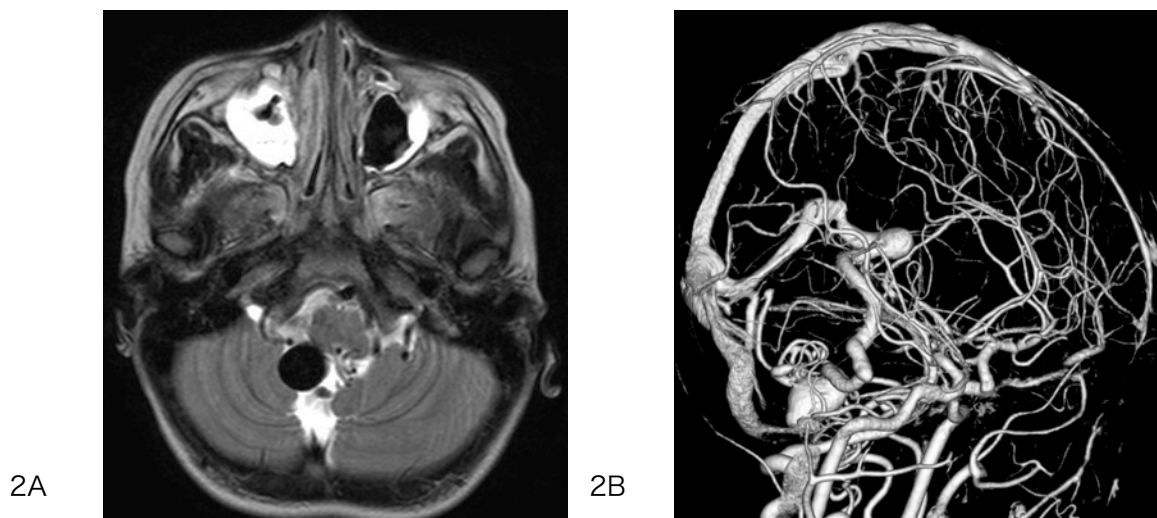
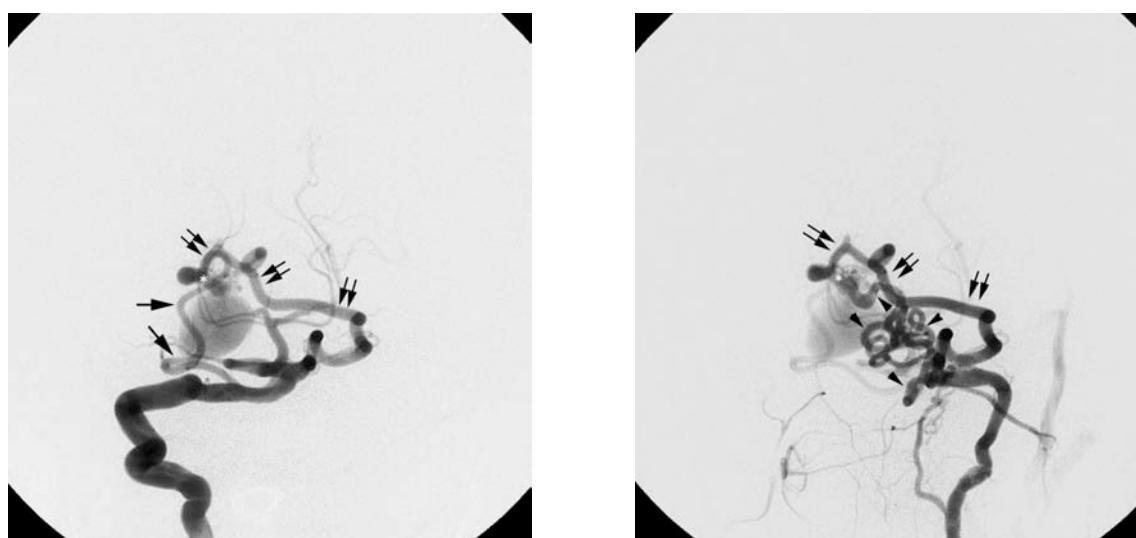


Fig.2A: MR T2-weighted image before the intervention showing a large signal void located right posterior to the medulla oblongata, which corresponds to a varix.

2B: Three-dimensional CT angiogram (oblique view) before the intervention showing a vascular malformation in the posterior fossa, which mainly drains to the great vein of Galen through the large varix.

より詳細な血管構築を把握するために全身麻酔下で診断血管撮影を行った。病変はpial AVFで右anterior inferior cerebellar artery (AICA) - posterior inferior cerebellar artery (PICA), 左PICA および左posterior meningeal artery (PMA)が栄養血管であった。



3A

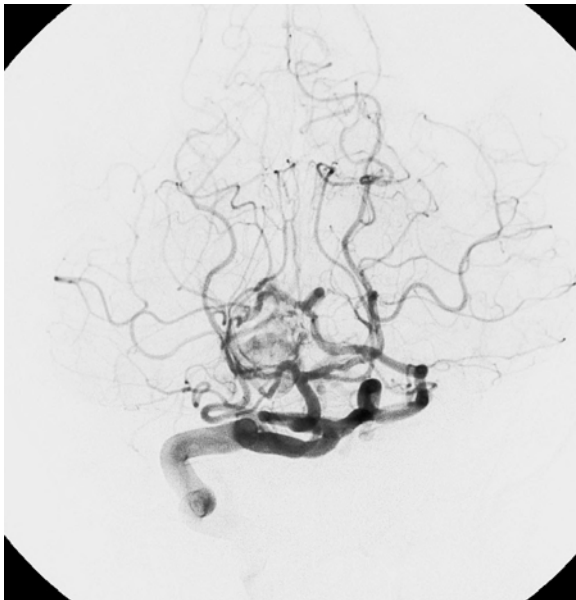
3B



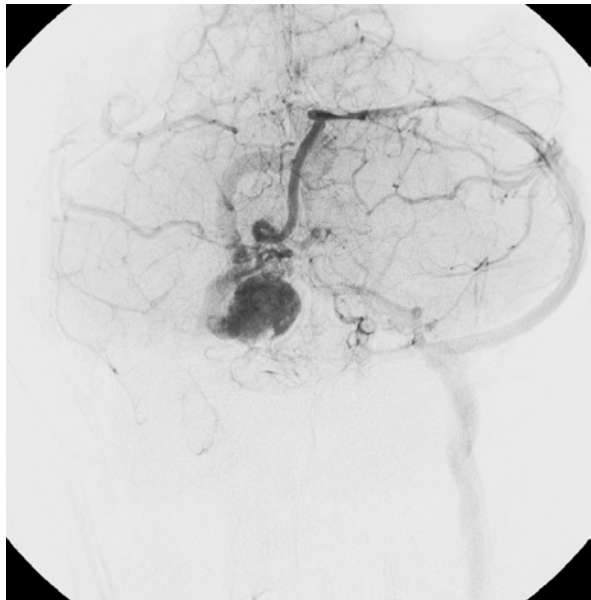
Fig.3: Right (A) and left (B) vertebral angiograms (VAGs) (Towne's views in early arterial phase) demonstrating a pial arteriovenous fistula which is fed by right anterior inferior cerebellar artery (AICA)-posterior inferior cerebellar artery (PICA) (arrows), left PICA (double arrows) and left posterior meningeal artery (PMA) (arrow heads). All feeders converge into a venous pouch (asterisk). 3C: Right VAG (lateral view in late arterial phase) demonstrating a large varix anterior to the venous pouch (asterisk). Drainages to the great vein of Galen and right inferior vermicular vein (IVV) (double arrow heads) are observed.

3C

栄養血管は全てlarge varixの背側にあるvenous pouchの両端に集束し、そこからシャント血流はlarge varixへジェット状に流入していた。その後は両側vein of the lateral recess of the fourth ventricleおよびanterior medullary veinを逆流してbasal vein of Rosenthal, great vein of Galen, tentorial sinusなどへ流出していた。また右 inferior vermicular vein (IVV)へのdrainage routeも認められた (Fig.3A-C).



4A



4B

Fig.4: Right VAGs (Towne's views in artery (A) and early venous (B) phases) demonstrating a marked reduction of the arteriovenous shunt (AV shunt). Drainage routes are slowly opacified in early venous phase.

第1回血管内治療：全身麻酔下に5F Envoy (Cordis, Miami, FL, USA)を左椎骨動脈に留置した。0.008-inch Mirage (eV3 Neurovascular, Irvine, CA, USA)を使用して1.5F Magic ST (BALT, Montmorency, France)を左PICAへ誘導しようとしたが不可能であったため、右椎骨動脈経由で左PICAへのcatheterizationを行った。シャントポイント直近までマイクロカテーテルを進めて、66% N-butyl-cyanoacrylate (NBCA)での塞栓術を2回行った。動静脈シャントは著明に減少し、シャント血流はvarix内で停滞してdrainage routeは静脈相でゆっくりと描出される状態で手技を終了した (Fig.4A,B)。術後はdexmedetomidineで鎮静を行いながら、術当日に抜管した。またdexamethasoneの投与も行った。合併症はなく、術4日後のMR検査ではvarixの血栓化を認めており、動静脈シャントの描出はなかった (Fig.5)。しかし術1ヵ月後のCTAでIVVへdrainageする動静脈シャントの残存を認めたため、初回治療の3ヵ月後に2回目の血管内治療を行った。

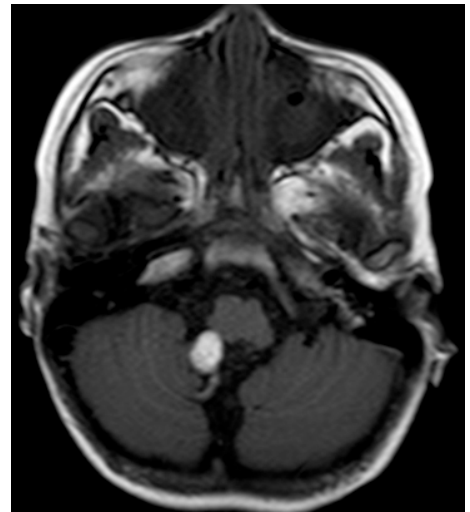
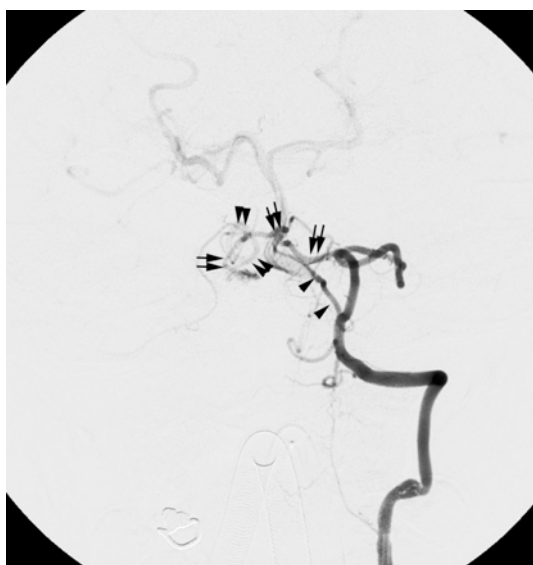
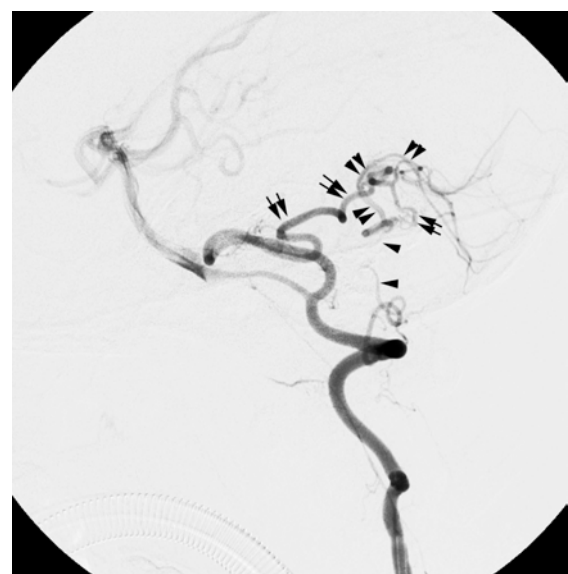


Fig.5: MR T1-weighted image 4 days after the first intervention showing the grossly thrombosed varix.

第2回血管内治療：血管撮影で栄養血管は左PICAとPMAのみとなっており、varixは描出されず、シャント血流はvenous pouchから右IVVへ流出していた (Fig.6A,B)。左椎骨動脈の径は著明に縮小していたので4F Heartcath (Terumo, Tokyo)をガイディングカテーテルとして左椎骨動脈に留置して、1.2F Magic FMを左PICAへ誘導した。シャントポイント直近で40% NBCAを注入した。NBCAはIVVからvenous pouchにかけてcastし、動静脈シャントは完全に消失した (Fig.6C,D)。合併症はなく、術5日後のMR検査と術7日後のCTAでも動静脈シャントの描出はなかった。



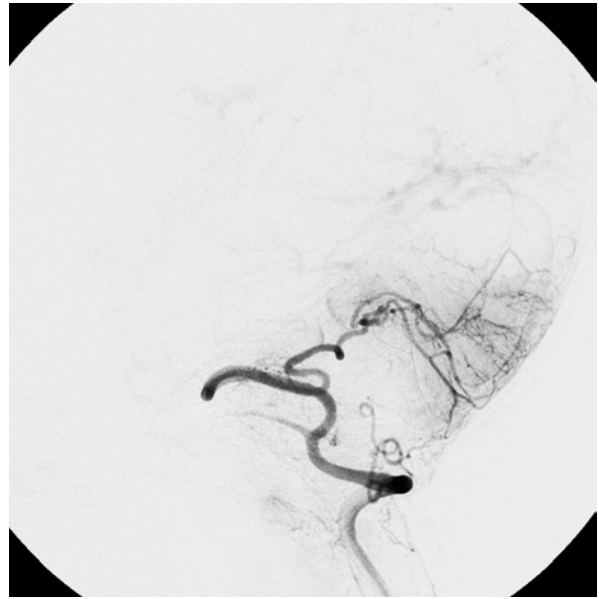
6A



6B



6C



6D

Fig.6: Left VAGs (Towne's (A) and lateral (B) views in arterial phase) demonstrating the residual AV shunt which is fed by left PICA (double arrows) and left PMA (arrow heads) and solely drains to right IVV (double arrow heads).

6C: Fluoroscopic image (lateral view) showing a new glue cast in the venous pouch and right IVV (arrows) as well as the previous one.

6D: Left VAG (lateral view in late arterial phase) demonstrating the complete disappearance of the AV shunt.

#### 【考察】

Pial AVFは脳AVMの一形態として以前は同様に扱われていたが、動脈と静脈の間でnidusが介在せずに直接短絡している病態であり、近年は脳AVMとは異なるものとして認識されている<sup>6,7)</sup>。正確な発生頻度は不明であるが、脳AVMの4.7%と稀である<sup>5)</sup>。5歳以下で診断されることが多く、男児に多い<sup>6,7)</sup>。症状は他の小児動静脈シャント疾患と同様に年齢に応じて特徴的で、新生児期は心不全などのsystemic manifestation, 2歳までの乳幼児期は巨頭症、水頭症といったhydrodynamic manifestation, それ以降は頭痛、痙攣、神経症状、発達遅延などのarteriovenous manifestationを呈する<sup>3)</sup>。典型的には脳表に存在して、栄養血管、流出血管ともに1本ずつでシャントポイントの直後にvarixを伴う。また栄養血管を複数認めても、本症例のように1つのvenous pouchに集まっていることが多い。治療はNBCAかコイルを使用しているの経動脈的塞栓術が通常行われる<sup>6,7)</sup>。Pial AVFは一部の遺伝性疾患との関連が指摘されており、特に遺伝性出血性毛細血管拡張症 (hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT)が知られているが、CM-AVMもその1つである。

CM-AVMは2003年にEeolaらが提唱した新しい疾患で、皮膚の多発性CMに頭蓋内、顔面、四肢などの

AVM/AVFが合併している<sup>2)</sup>。また1肢の肥大とその部位の皮膚のCM、皮下および筋肉内のAVFを特徴とするPakes Weber syndrome (PKWS)が合併することもある<sup>1,2,4)</sup>。CM-AVMは常染色体優性遺伝で、原因遺伝子にRASA1が同定されている。RASA1遺伝子は第5染色体長腕の5q13.3に遺伝子座があり、RASA1遺伝子によってencodeされるタンパク質 (p120-RasGTPase-activating protein: p120-RasGAP)は細胞内シグナルタンパクの一種であるRasを活性型から不活性型へ変換する。すなわち内皮細胞の成長、増殖、分化に関与しているRas/MAPKinase pathwayをnegative regulationすることでこれらを調節している。RASA1遺伝子のmutationによって血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF)に対する内皮細胞の遊走反応に障害を来し、angiogenesisの異常が生じることで結果的に皮膚の多発性CMが発生すると考えられている。VEGFに対する反応変化はarteriogenesisの異常にも関与し、AVM/AVFの発生や軟部組織、骨のhypertrophyにつながる<sup>1,2,4)</sup>。またp120-RasGAPは動静脈の形成に重要な役割を果たすEphB-receptor-mediated pathwayにも関与しており、そのためRASA1遺伝子のmutationによってAVMやAVFで動静脈の直接短絡が形成される<sup>2)</sup>。

RASA1 mutationでのCMは1cmより小さいものが多く、形状は円形から卵円形で、色調はピンク色が多いが、時に赤色、褐色、灰色を呈して、ランダムな位置に多発性に認めるのが特徴である。また白色のhaloを伴うことがある。出生時より認めるものもあれば、小児期に顕在化していくものもある<sup>1,2,4)</sup>。Revencuら<sup>4)</sup>はRASA1 mutationが同定された50家系110症例を検討し、AVM/AVFの合併は26症例(18.5%)で、その大部分は頭蓋内および頭蓋外の頭頸部領域に発生しており、HHTと異なり肺や肝臓には認めなかった<sup>4)</sup>。またCM-AVMに伴う頭蓋内AVM/AVFはmacrofistulousで、生後1年以内に症状を呈することが多いのが特徴であった。また彼らは皮膚の多発性CMは無症状であるがAVM/AVF合併の可能性を示唆する"red-flag"であり、screeningでMR検査を行うことを勧めている。本症例は皮膚の多発性CMと後頭蓋窩pial AVFが合併しており、家族内発生を認めていないことから、遺伝子検査は行っていないがCM-AVMのprobandと考えられた。

#### 【結語】

後頭蓋窩pial AVFに対して経動脈的塞栓術を行ったCM-AVMの1例を報告した。Pial AVFはHHTやCM-AVMなどの遺伝性疾患との関連があり、皮膚所見にも注意を払い、家族にも積極的に問診や診察を行う必要がある。

#### Reference

1. Brouillard P, Vikkula M: Genetic causes of vascular malformation. Hum Mol Genet 16: R140-149, 2007
2. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, et al: Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. Am J Hum Genet 73: 1240-1249, 2003
3. Lasjaunias P, ter Brugge KG, Berenstein A: Introduction and general comments regarding pediatric arteriovenous shunts. Surgical Neuroangiography, vol.3 Clinical and interventional

aspects in children, Berlin, Springer-Verlag, 2006, 27-104

4. Revencu N, Boon LM, Mulliken JB, et al: Parkes Weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations. *Hum Mutat* 29: 959-965, 2008
5. Tomlison FH, Rufenacht DA, Sundt TM Jr, et al: Arteriovenous fistula of the brain and spinal cord. *J Neurosurg* 79: 16-27, 1993
6. Weon, YC, Yoshida Y, Sachet J, et al: Supratentorial cerebral arteriovenous fistulas (AVFs) in children : review of 41 cases with 63 non choroidal single-hole AVFs. *Acta Neurochir (Wien)* 147: 17-31, 2005
7. Yoshida Y, Weon YC, Sachet M, et al: Posterior cranial fossa single-hole arteriovenous fistulae in children: 14 consecutive cases. *Neuroradiology* 46: 474-481, 2004