

## 脳血管奇形の発生メカニズム

### Pathogenesis of the Brain Vascular Malformations.

小宮山雅樹

Masaki Komiyama

大阪市立総合医療センター 脳神経センター、脳血管内治療科  
Center for Cerebro-Vascular Diseases and Department of Neuro-Intervention  
Osaka City General Hospital, Osaka

Keywords: arteriovenous malformation, brain vascular malformation, pathogenesis, pathophysiology

はじめに

脳血管奇形vascular malformation of the brainの発生メカニズムを考える場合には、その定義・分類を明確にする必要がある。また脳血管奇形は、「先天性」疾患と明確な定義がないまま信じられてきたが、先天性・後天性の意味も考え直す必要がある。分子生物学や分子遺伝学の進歩とともに、遺伝子変異が明らかな脳血管奇形が知られるようになり、中でも遺伝性出血性毛細血管拡張症、海綿状血管奇形の2疾患はよく知られている。遺伝子変異に何らかの別因子が関与し、疾患特有の部位に、特定の時期に病変が形成されると考えられる。複数種の血管奇形が同一個体、同一病変、同一部位に存在する場合があります。背景に共通する因子が推測される。脳の局所に起こる血栓性閉塞、低酸素、静脈性高血圧、炎症、外傷、感染などの諸因子の血管奇形の病因としての役割も考察する。

#### 1. 脳血管奇形の定義と分類

脳血管奇形は、血管の形成異常の総称であり、毛細血管から細静脈・静脈側に病変が存在することが多い。中枢神経系の血管奇形の分類の中でもRussellとRubinsteinにより1963年に提唱された形態学的分類が基本とされている [36]。血管奇形は、capillary telangiectasia (CT), cavernous angioma (cavernous malformation: CM), venous angioma (venous malformation: VM), arteriovenous malformation (AVM) の4病変に分類される。硬膜動静脈瘻は、この分類の発表時点では疾患概念として確立しておらず、現在でも「後天性」疾患と考えられているため、別疾患として扱われることが多い。血管奇形が、歴史的に腫瘍と区別されずangiomaと呼ばれてきたこともあり、VMは静脈性血管腫venous angioma、CMは海綿状血管腫 cavernomaとも呼ばれるが、腫瘍性病変ではなく、それぞれ静脈性血管奇形、海綿状血管奇形と呼ぶべきである。この分類は、形態学的・病理学的な分類であり、血行力学的な要素や発生メカニズムに関する分子遺伝学的な情報は含まれない。この形態分類では、異なる遺伝子変異によるが、表現型が同じ、つまり同じ形態を持つ血管奇形を同一疾患として分類することになる。脳血管奇形を分類する場合、種々の遺伝的因子と環境因子による血管系の形成異常の最終的な表現型との認識が必要である。

#### 2. 先天性疾患と後天性疾患

血管の発生には、脈管形成 (vasculogenesis) と血管新生 (angiogenesis) の2つの過程があり、胎生期と成体 (出生後) における脈管形成と血管新生とを別々に考慮する必要がある。脈管形成は発生初期の胚で起り、血管新生は発生初期のみならず成体でも起こる過程であるとされたが、成体においても脈管形成が、

骨髄由来の血管内皮前駆細胞 endothelial progenitor cell (EPC) から起こることが報告され [2]、かつ脳血管奇形でもEPCの存在が確認されている [13]。脈管形成と血管新生が、発生過程だけでなく、成体においても起こる現象であり、その過程での異常により血管奇形が発生するとすれば、発生初期だけではなく、出生後も血管奇形が発生しても不思議ではない。

現実には、先天性病変といった場合、それは生下時に存在することを意味することが多い。その意味で、出生時もしくは出生前に発症するガレン大静脈瘤やdural sinus malformationは、先天性血管奇形といえる [17]。direct shuntを持つ脳動静脈瘻 arteriovenous fistula (AVF)も出生後に診断されることが多いが、出生前に診断される場合もある。発生初期の正常な血管構築がAVMの血管構築に似ているとされるが、その時期に血管奇形が形成され、出生後の発症まで、病変が維持されるという証拠はない。AVMそのものは、出生前や生下時に存在するが、成人になって症状を初めて出すという考え方と病変そのものが、出生後に形成されるという考え方があり、恐らく大半が後者だと思われる [20]。受精から時間的に約40週を経過した出生時を境に先天性疾患と後天性疾患に分けて論じることは、血管奇形の成因を考える時にはあまり意味はない。また血管奇形が、de novoで形成される症例や経過観察中に大きくなることや逆に小さくなる症例が知られている。これらは血管奇形をstatic lesionではなく、よりdynamic にremodelingする病変として捉える必要性を示している。

### 3. 脳血管奇形と遺伝子変異

血管奇形は、血管形成過程でのvasculogenesis, angiogenesis, vascular remodelingの異常であり、関連する遺伝子変異genetic mutationがいくつかの血管奇形で明らかになっている [6]。表1 [6から引用]。脳血管奇形の形成における血管新生 (VEGF, angiopoietin-2, matrix metalloproteinase-9) や炎症 (IL-6, myeloperoxidase) の役割が、分子レベルで解明されつつある [15]。また非遺伝性sporadicのAVMにおいて、AVM形成やその出血のリスクに関係する single nucleotide polymorphisms (SNPs)のgenetic risk factorの研究も進んでいる [3,28]。家族性の海綿状血管奇形では、germlineでの遺伝子変異に加え、second hitによるsomatic mutationによる発症が推測されている [21]。また環境因子による病変部の局所でのsecond hitや同様の経路に働く遺伝子変異が起こり発症する場合もあると考えられる。

Table 1. Loci and genes involved in vascular malformations

Malformation	Acronym	Locus	Locus name	Mutated gene
Cutaneomucosal venous malformation	VMCM	9p21	VMCM1	TIE2 (TEK)
Glomuvenous malformation	GVM	1p21-22	VMGLOM	GLOMULIN
Blue rubber bleb nevus syndrome	BRBN	?	?	?
Maffucci syndrome	MAF	?	?	?
Klippel-Trenaunay syndrome	KTS	?	?	?
Capillary malformation-arteriovenous malformation	CM-AVM	5q13-22	CMC1	RASA1
Hereditary capillary malformation	CM	?	?	?
Arteriovenous malformation	AVM	?	?	?
PTEN hamartoma tumor syndrome	PHTS	10q23	PHTS	PTEN
Hereditary hemorrhagic telangiectasia	HHT	9q33-34	HHT1	ENG
	HHT	12q11-14	HHT2	ALK1
	HHT	5q	HHT3	?
	HHT	7p14	HHT4	?
Juvenile polyposis/HHT syndrome	JPHT	18q21.1	JPHT	SMAD4
Progressive patchy capillary malformation (Angioma serpinginosum)	PPCM	Xp11.3-q12	?	?
Ataxia-telangiectasia	AT	11q23	AT1	ATM
Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita	CMTC	?	?	?
Macrocephaly Cutis Marmorata	M-CM	?	?	?
Cerebral cavernous (or capillary) malformation	CCM	7q11-22	CCM1	CCM1 (KRIT1)
	CCM	7p13	CCM2	CCM2 (Malcavernin)
	CCM	3q26.1	CCM3	CCM3 (PDCD10)
	CCM	3q26.3-27.2	CCM4	?
Hyperkeratotic cutaneous capillary-venous malformation	HCCVM	7q11-22	CCM1	KRIT1
Primary congenital lymphedema/Milroy disease	PCL	5q35.3	PCLI	FLT4(VEGFR3)
Lymphedema-distichiasis/lymphedema-ptosis/yellow nail	LD	16q24.3	LD	FOXC2
Hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia syndrome	HLTS	20q13.33	HLT	SOX18
Lymphedema-cholestasis/Aagenaes syndrome	LCS	15q	LCSI	?
Osteoporosis Lymphedema Anhydrotic Ectodermal Dysplasia Immunodeficiency	OLEDAID	Xq28	IP2	IKBK(NEMO)

多くの遺伝子変異が症候性になるメカニズムは、haploinsufficiencyかdominant-negative effectとされる。Haploinsufficiencyは一对の相同染色体の一方の遺伝子の不活性化により表現型の変異が起こり、タンパク質やRNAが量的不足となることで、dominant-negative effectは、遺伝子の変異産物が正常産物に対してdominant（優位）に働いて、正常産物の作用を阻害する作用（negative効果）のことをいう。

### 3.1. 遺伝性出血性毛細血管拡張症hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)

HHTは、鼻腔、舌、口唇、消化管、皮膚などの毛細血管拡張病変、脳・脊髄・肺・肝の動静脈瘻・動静脈奇形を特徴とする常染色体優性遺伝疾患である [38]。脳・脊髄に毛細血管拡張病変、nidusを伴う動静脈奇形、direct shuntの動静脈瘻を形成する。20-40%の患者に肺動静脈瘻を伴い、右→左シャントによる脳膿瘍や脳梗塞の原因となる。多発性の脳血管奇形が認められることも多く、それらが必ずしも同種の脳血管奇形とは限らず、小児ではsingle holeの脳動静脈瘻が多いが、大人ではnidusを伴うAVMが多く、同じ遺伝子変異の異なる表現型と考えられる。HHT1の原因遺伝子のendoglinは第9染色体（9q33-q34）に、HHT2のそれはactivin receptor-like kinase遺伝子(ALK-1)で第12染色体にある。ともにTGF-β経路に関係している。HHT1もHHT2も数多くの遺伝子変異が知られるが、個々の変異に特有の機能異常が出現するのではなく、ハプロ不全haploinsufficiencyにより発症すると考えられている。その機能低下は、毛細血管やpostcapillary venuleの拡大につながり、毛細血管拡張をはじめとする種々の血管奇形につながる。AVM病変としてのpenetranceはHHT1/HHT2それぞれ10%、1%であり、10倍の差がある。

### 3.2. Capillary malformation - AVM

RASA1 mutationの関連する疾患のひとつにcapillary malformation -AVMがあり、常染色体優性遺伝をする。特徴的な皮膚病変のcapillary malformationは、slow-flowの血管奇形であり、円形・楕円形で、褐色からピンク色を呈する。小さな病変から数cmのものが多数認められる。新生児期から認められ、小児期を通じ増え続ける。また脳・脊髄、顔面、四肢のAVM/AVFが合併することがある [34]。RASA1 mutationには、他にParkes Weber syndromeやガレン大静脈瘤の合併の報告がある。

### 3.3. Cerebral cavernous malformation (CCM)

CCMの多くは、sporadicに起るが、家族性に常染色体優性遺伝の形をとる場合がある [19]。後者の場合、子供へ50%の確率で遺伝する可能性があるが、臨床的・神経放射線学的には、incomplete penetranceである。遺伝子変異を持つ患者の60%は症候性になるとされる。関係する3つの遺伝子も同定されており、78%で変異が発見されるが（CCM1: 53%, CCM2: 15%, CCM3: 10%）、22%では不明である。CCM遺伝子は血管内皮細胞、神経細胞、gliaで発現している。CCM1遺伝子は、第7染色体の長腕にあり(7q11)、家族性のCCMの40%にこの遺伝子 KRIT1 (Krev-1 interaction trapped 1)が認められる。CCM2遺伝子は第7染色体の短腕にあり(7p22)、MGC4607 protein (malcavernin) をコードしている。CCM3遺伝子は第3染色体の長腕（3q）にあり、PDCD10 (Programmed Cell Death 10)をコードしている。CCM3は、小児期の出血が多いとされる。それぞれのpenetrationは、CCM1 60-88%, CCM2 100%, CCM3 63%と報告されている。新たに病変が出現する症例は、家族性である可能性が高い。

## 4. 血管奇形の形成における静脈系の役割と複数種の血管奇形の混在病変

血管奇形の形成に静脈系の関与が近年注目されている [1]。また複数種の血管奇形が混在することがあり、共通する血管奇形の形成の要因の存在が推測される。ただcryptic vascular malformationを含め病理標本

の検索だけで、複数種の血管奇形の混在が診断されている場合には、血流情報を含めた画像情報に欠けるため、その診断には注意を要する [10].

#### 4.1. 硬膜動静脈瘻

硬膜動静脈瘻は「後天性」疾患とされ、その形成過程での静脈系の関与はよく知られており、特に静脈洞血栓症の関与が知られている。静脈洞血栓症を引き起こす種々の要因が、複雑に絡み、硬膜動静脈瘻が形成される。その要因には、外傷、感染、遺伝性・非遺伝性血栓形成傾向 (protein C欠損症, protein S欠損症) など多数ある。動物実験などから静脈洞血栓症だけでなく、静脈性高血圧も、血流低下・虚血を引き起こし、血管新生につながる因子とされる[39].

#### 4.2. VM

VMは、developmental venous anomalyとも呼ばれ、脳血管奇形の中で最も高頻度 (60%) であり、通常は無症状で、出血のリスクは低く、0.22-0.68%とされる。血管奇形という概念で捉える考え方と、血管構築として正常であるが、極端なvariationとする考え方がある。動脈系の構築は正常であり、動静脈シャントもなく、拡張した髄質静脈が、放射状に並び、拡張したcentral draining veinに集まる血管構築をしている。多くの場合、draining veinが脳表の静脈に向かうが、深部静脈に向かう場合もある。

#### 4.3. 動静脈シャントを持つVM

VMと同じ形態をしているが、動静脈シャントを持つ場合があり、VM with AV shunt, arterialized VM, fistulized VMなどと呼ばれる。血行動態を見る診断法でなければ動静脈シャントを持たないVMと鑑別は出来ない [16]。動静脈シャントを持つVMは脳出血を起こしやすい。このVM with AV shuntを、VMとAVMを両端におくspectrumの中で中間的な存在とする考えやAVMそのものとする考えがある [26]。動静脈シャントの形成に静脈側の閉塞性変化や静脈性高血圧の関与が示唆されている。

#### 4.4. 複数種の血管奇形の混在病変

VMとCMの合併は良く知られており、VMの24-86%の頻度とされ、テント上よりも、テント下に多い。家族性のCMにはVMの合併はなく、多くは孤発性のCMにVMは合併する。VMの流出路にCMがde novoで認められることがあり、VMによる静脈性高血圧の関与が推測される [10]。出血率は、VM単独の場合には0.22-0.68%であり、CM単独の場合は38%とされるが、両者が合併すると62-93%と高くなる [30]。VMを含む複数種の病変があり症候性の場合には、VMが原因ではなく、合併する血管奇形が原因であることが多い。またVM自身が、これら合併する血管奇形の成因という推測もある。VM+CM以外にVM+CT、VM+CT+CM、CT+AVMなどの報告があり、静脈系に共通する病因の存在が推測されている [3,7,8,25,26,31]。これは共通する病因による、VM・CM・CT・AVMといった異なる表現型の病変をみている可能性がある。

### 5. Segmental syndrome

#### 5.1. 疾患概念

Cobb syndromeは、Harvey Williams Cushing [1869-1939]のレジデントであった、当時28歳のStanley Cobbによって1915年に初めて報告された [9]。同じ分節レベルに認められる脊髄動静脈奇形と皮膚の血管病変 (birth mark) の両者が認められるのが当初の疾患概念であった。Cobb syndromeと同様に、頭部でも、顔面や網膜の血管奇形と脳の血管奇形の合併が知られ、フランス語圏では、Bonnet-

Dechaume-Blanc syndromeとして1937年に初めて報告され[5]、英語圏では、Wyburn-Mason syndromeとして1943年に報告された[42]。これらの疾患は、その分節性の病変分布を特徴とし、合併する血管奇形は、動静脈奇形が多いが、多様であった。またSturge-Weber syndromeでは、静脈性血管奇形が同様に、顔面と脳に分節性の分布をすることから、近年、これらをまとめてmetameric syndromeやsegmental neurovascular syndromeとして考えられるようになってきた [18,22,35]。従って、metameric syndromeは、脳や脊髄の発生学的に同じ分節の異なる部位に、複数の血管奇形が認められる場合を指し、古典的には脊髄レベルでのCobb syndromeが、その疾患概念の始まりであり、近年、Cobb syndromeはspinal arteriovenous metameric syndrome (SAMS)として考えられるようになった [27]。脳におけるmetameric syndromeは、動脈性病変（動静脈シャント）と静脈性病変（動静脈シャントのない毛細血管性・静脈性病変）に分類し、それぞれcerebrofacial arteriovenous metameric syndrome (CAMS) とcerebrofacial venous metameric syndrome (CVMS) に分類される。脊髄における分節と同じ概念で考えられる脳の分節が存在するかは明確ではない点もあるが、脳を3つの領域に分けて考えられている。

## 5.2. 中枢神経系の分節性

Hox geneによる神経管の頭尾方向の位置情報とそれによる分節性の形成により、菱脳 rhomencephalonには、菱脳分節rhombomereが形成され [23]、前脳原基にはprosomereが形成される [32, 37]。これらは、鳥類やマウスで実証され、ヒトでも同様のメカニズムが考えられている。近年は、菱脳分節11、峡部 isthmus 1、中脳2、間脳prosomere 6、終脳16、従って計36個の脳の分節neuromereとして考えられるようになってきた。それぞれのneuromereに特徴的な領域特異性の遺伝子が発現しており、さらに神経管のDV軸方向にも背側・腹側に特異的な遺伝子が発現しているとされ[37]。孤発性の動静脈奇形は、基本的にこのneuromere単位 (histogenic unit) で認められる。顔面・頭部の神経堤細胞がmigration後に、血管形成する部位を、内側前脳・外側前脳・外側菱脳の3つの領域に分けている。1. 内側前脳領域は、鼻部と視床下部の領域 (medial prosencephalic group: hypothalamus and nose) であり、2. 外側前脳領域は、上顎と視床・後頭葉の領域 (lateral prosencephalic group: occipital lobe, thalamus, maxilla) で、3. 外側菱脳領域は、下顎と小脳・橋の領域 (rhombencephalic group: cerebellum, pons, mandible) とされる。発生学的な脳の領域から、それぞれ頭文字がOのOlfactory, Optic, Otic groupsと見ることも出来る。この3領域に起こる動静脈シャントを持つmetameric syndromeをCAMSと呼び、それぞれCAMS1, CAMS2, CAMS3とされる。Wyburn-Mason syndromeは、CAMS2に該当する [4]。静脈性病変の場合は、CVMSと呼び、それぞれCVMS1, CVMS2, CVMS3と分けられた [33]。次項の血管腫の顔面のHanggstromの分類 [14]と基本的な概念は同じであるが、その領域数とその分布は少し異なる。

魚類の菱脳や脊髄では、中枢神経の形態的なsegmental arrangementが認められるが、より高等な脊椎動物では、このような形態学的なsegmentationはなくなり、体幹の体節形成の役割は中胚葉が担うようになる[23]。形態学的な分節は、明瞭でないものの各neuromereを規定する種々の遺伝子の発現は認められる。硬膜・椎体骨・筋肉・皮下組織、皮膚は、発生学的に頭尾軸方向のunitである体節 (somite, metamere) ごとに形成され、それが頭尾軸方向につながって完成される。(-mere: 部分)。脊髄は、ヒトの場合には31個の脊髄分節 myelomereから形成されるため、その分節に認められる動静脈シャントを持つmetameric syndromeを、SAMSと呼び、その病変レベルを併記すると、SAMS1からSAMS31に分けられる[24]。中枢神経系の脳から脊髄への連続性を考えると、CAMS 1,2,3とSAMS 1-31は、連続したmetameric syndromeと考えられる[41]。

## 5.3. Metameric syndromeの病因

脊椎動物の血管は、中胚葉由来の細胞 mesodermal cellから血管内皮が形成され、前脳と顔面の血管では神経堤由来の神経堤細胞 neural crest cellから中膜 (tunica media) が形成され、中脳より尾側の血管は

中胚葉由来の細胞から中膜が形成される。つまり体幹・脊髄レベルでは、血管の内膜も中膜とともに中胚葉起源とされる [11]。これは、鳥類における知見であるが、脊椎動物の進化の過程でも、強固に維持される血管形成のメカニズムと考えられ、ヒトにおいても同様だと考えられる。神経堤は、第4の胚葉とも呼ばれ脊椎動物だけが持つ特徴であり、神経管が閉塞する頃に、神経堤細胞が、神経堤から顔面や前脳に移動し (cephalic migration)、中胚葉由来の内膜とともに血管を形成する。この神経堤細胞は、Hox geneによる頭尾方向の位置情報を持ってmigrationする。

同じ分節レベルの異なった部位に認められる複数の血管奇形、つまりmatameric syndromeの発生メカニズムは、万能細胞でもある神経堤細胞やその周囲の中胚葉細胞が、その原基から同じ分節レベルをこれらの細胞の目的地までmigrationする前に、(神経堤細胞の場合、神経管が閉塞する前の第4-5週頃になる)、何らかの刺激 triggerが働きsomatic mutationが起こり、migration後に、同じ分節の異なる部位に血管奇形が分化・形成されるためとされる。この刺激を受ける時期が早期であるほど、より多くの細胞が影響を受け、metameric syndromeになり易いとされる。従って、metameric syndromeは、non-hereditary genetic diseaseということになる。血管奇形は、必ずしも動静脈奇形である必要はなく、広義の血管奇形が、同じ分節レベルで複数個以上、認められる場合もmatameric syndromeと考えられるようになった。つまり血管奇形には、動静脈奇形 (arteriovenous malformation: AVM)、動静脈瘻 (arteriovenous fistula: AVF) だけでなく、海綿状血管奇形、静脈性血管奇形、毛細血管奇形まで含まれ、これらが、同じ分節の皮膚、皮下組織、筋肉、傍椎体、椎体、硬膜、神経根、脊髄に認められる場合を指す。毛細血管・静脈系 capillo-venous sideの発生異常があればCVMSやSAMSが形成され、静脈・リンパ管系 veno-lymphatic sideの発生異常であれば、CVMSが形成される。従って、硬膜内の中樞神経系に病変がない場合、例えば傍椎体と皮膚に血管奇形が認められる場合でも、SAMSとされる。

#### 5.4. PHACE syndrome

この疾患は、血管奇形とは言えないが、神経堤細胞のmatameric syndromeとしてとらえることができる。1996年に、UCSFの皮膚科医 Friedenらによって提唱されたPHACE症候群は、以下の病態の頭文字をとって名付けられており、PHACES症候群という場合もある [12]。神経皮膚症候群 neurocutaneous syndromeの一つと考えられる。

P: posterior fossa anomaly (malformation): 後頭蓋窩の先天奇形、特にDandy-Walker 症候群 (第4脳室の拡大、小脳虫部の無形成や低形成)。

H: hemangioma of the face and neck: 顔面の血管腫、眼窩への進展、咽頭など気道に関連した部位、特にsubglottic hemangioma。

A: arterial anomaly: 脳動脈のdysplastic changeやdolichoectasia、looping、動脈の起始異常、遺残動脈 (特に遺残三叉神経動脈)、動脈の低形成・無形成、脳動脈の狭窄・閉塞。

C: coarctation of the aorta: 大動脈縮窄症、大動脈離断、動脈管開存、cardiac anomaly (の頭文字 Cともされる) : ファローの4徴。

E: eye anomaly: 眼球の奇形、脈絡膜の血管腫、視神経の低形成、網膜や虹彩 irisの異常、小眼症。

S: sternal cleft: 胸骨の分離やcleft。唇裂・口蓋裂、他に、supraumbilical midline raphe。

男女比は、通常の血管腫 (男:女=1:3) よりも女性に多く、男:女=1:9とされ、圧倒的に女性に多いのが特徴である。遺伝的な要素はあまりなく、家族性にPHACE症候群が起こったという報告はない。Friedenらは、妊娠12週の超音波検査で、後頭蓋窩の嚢胞を検知した症例からPHACE症候群の発生時期は、妊娠第1期 first trimesterの終わる前であるとしている [12]。PHACE症候群の関連遺伝子や原因遺伝子は、現時点で分かっていないが、neural crestの発生過程の異常が示唆されている [40]。

顔面の発生は、胎生4-5週には、5個の間葉性隆起から形成される。中心にある口窩（oral pit）を囲み、2個の下顎隆起（mandibular prominence）と2個の上顎隆起（maxillary prominence）と1個の前頭鼻隆起（frontonasal prominence）からなる。顔面の血管腫の分布は、dermatomeに関係なく分布し、これを4領域に分け、segment 1 (fronotemporal), segment 2 (maxillary), segment 3 (mandibular), segment 4 (frontonasal)とした [14]。PHACE症候群において、segment 1の血管腫は、脳血管病変や眼病変が多く、segment 3の血管腫は、ventral developmental defectや心血管病変が多いとされる。

最後に

血管奇形の病因や病態の解明において、古典的な形態学的なアプローチだけでなく、分子生物学的や分子遺伝学的なアプローチは、今後、実験モデルの開発やhigh riskの血管奇形の選別、さらに血管奇形の治療方法の開発に寄与すると考えられる。

文献

1. Aboian MS, Daniels DJ, Rammos SK, et al: The putative role of the venous system in the genesis of vascular malformation. *Neurosurg Focus* 27:E9, 2009
2. Asahara T, Murohara T, Sullivan A, et al: Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis. *Science* 275: 964-967, 1997
3. Awad IA, Robinson JR, Mohanty S, et al: Mixed vascular malformations of the brain: clinical and pathogenetic considerations. *Neurosurgery* 33:179-188, 1993
4. Bhattacharya JJ, Luo CB, Suh DC, et al: Wyburn-Mason or Bonnet-Dechaume-Blanc as cerebrofacial arteriovenous metamerism syndrome (CAMS). A new concept and a new classification. *Intervent Neuroradiol* 7: 5-17, 2001
5. Bonnet P, Dechaume J, Blanc E: L'anevrisme cirsoïde de la rétine (Anevrisme racémeux) Ses relations avec l'anevrisme cirsoïde du cerveau. *Le Journal Medical de Lyon* 18:165-178, 1937 [cited in 4]
6. Brouillard P, Viskula M: Genetic causes of vascular malformations. *Hum Molecular Genetics* 16:R140-149, 2007
7. Chang S, Steinberg GK, Rosario M, et al: Mixed arteriovenous malformation and capillary telangiectasia: a rare subset of mixed vascular malformations. Case report. *J Neurosurg* 86:699-703, 1997
8. Clatterbuck RE, Elmac I, Rigamonti D: The juxtaposition of a capillary telangiectasia, cavernous malformation, and developmental venous anomaly in the brainstem of a single patient. Case report. *Neurosurgery* 49:1246-1250, 2001
9. Cobb S: Hemangioma of the spinal cord associated with skin naevi of the same metamere. *Ann Surg* 65:641-649, 1915
10. Dillon WP: Cryptic vascular malformations: controversies in terminology, diagnosis, pathophysiology, and treatment. *AJNR* 18:1839-1846, 1997
11. Etchevers HC, Vincent C, Le Douarin NM, et al: The cephalic neural crest provides pericytes and smooth muscle cells to all blood vessels of the face and forebrain. *Development* 128:1059-1068, 2001
12. Frieden IJ, Reese V, Cohen D: PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, haemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol* 132:307-311, 1996
13. Gao PG, Chen Y, Lawton MT, et al: Evidence of endothelial progenitor cells in the human brain and spinal cord arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 67:1029-1035, 2010

14. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schuneider RA, et al: Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 117:698-703, 2006
15. Kim H, Marchuk DA, Pawlikowska L, et al: Genetic considerations relevant to intracranial hemorrhage and brain arteriovenous malformations. *Acta Neurochir Suppl* 105:199-206, 2008
16. Komiyama M, Yamanaka K, Iwai Y, et al: Venous angiomas with arteriovenous shunts. Report of three cases and review of the literature. *Neurosurgery* 44:1328-1335, 1999
17. Komiyama M, Ishiguro T, Kitano S, et al: Serial antenatal ultrasound observation of cerebral dural sinus malformation. *AJNR* 25:1446-1448, 2004
18. Krings T, Geibprasert S, Luo CB, et al: Segmental neurovascular syndromes in children. *Neuroimaging Clin N Am* 17:245-258, 2007
19. Labauge P, Denier C, Bergametti F, et al: Genetics of cavernous angiomas. *Lancet Neurol* 6:237-244, 2007
20. Lasjaunias P: A revised concept of the congenital nature of cerebral arteriovenous malformations. *Interv Neuroradiol* 3:275-281, 1997
21. Leblanc GG, Golanov E, Awad IA, et al: Biology of vascular malformations of the brain. *Stroke* 40:e694-e702, 2009
22. Linfante I, Capone FT, Dabus G, et al: Spinal arteriovenous malformation associated with spinal metameric syndrome: a treatable cause of long-term paraplegia? *J Neurosurg Spine* 16:408-413, 2012
23. Lumsden A, Keynes R: Segmental patterns of neuronal development in the chick hindbrain. *Nature* 337:424-428, 1989
24. Matsumaru Y, Pongpech S, Laothanas J, et al: Multifocal and metameric spinal cord arteriovenous malformations. Review of 19 cases. *Interv Neuroradiol* 5:27-34, 1999
25. Meyer B, Stangl A, Schramm J: Association of venous and true arteriovenous malformation: a rare entity among mixed vascular malformations of the brain. Case report. *J Neurosurg* 83:141-144, 1995
26. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, et al: Cerebral venous malformation-arteriovenous malformation transition forms. *J Neurosurg* 85: 9-13, 1996
27. Niimi Y, Uchiyama N, Elijevich L, Berenstein A: Spinal arteriovenous metameric syndrome: clinical manifestations and endovascular management. *AJNR Am J Neuroradiol* 34:457-463, 2013.
28. Pawlikowska L, Tran MN, Achrol AS, et al: Polymorphisms in genes involved in inflammatory and angiogenic pathways and the risk of hereditary hemorrhagic presentation of brain arteriovenous malformations. *Stroke* 35:2294-2299, 2004
29. Pawlikowska L, Tran MN, Achrol AS, et al: Polymorphisms in transforming growth factor- $\beta$ -related genes ALK1 and ENG are associated with sporadic brain arteriovenous malformations. *Stroke* 36:2278-2280, 2005
30. Perrini P, Lanzino G: The association of venous developmental anomalies and cavernous malformations: pathophysiological, diagnostic, and surgical considerations. *Neurosurg Focus* 21:E5, 2006
31. Pozzati E, Marliani AF, Zucchelli M, et al: The neurovascular triad: mixed cavernous, capillary, and venous malformation of the brainstem. *J Neurosurg* 107:1113-1119, 2007
32. Puellus L, Rubinstein JLR: Expression patterns of homeobox and other putative regulatory genes in the embryonic mouse forebrain suggest a neuromeric organization. *Trends Neurosci* 16:472-479, 1993



33. Ramli N, Sachet M, Bao C, et al: Cerebrofacial venous metamerism syndrome (CVMS) 3: Struge-Weber syndrome with bilateral lymphatic/venous malformations of the mandible. *Neuroradiology* 45:687-690, 2003
34. Revencu N, Boon LM, Mulliken JB, et al: Parkes Weber syndrome, vein of Galen malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RISA1 mutations. *Hum Mutat* 29:959-965, 2008
35. Rodesch G, Hurth M, Alvarez H, Tadie M, Lasjaunias P: Classification of spinal cord arteriovenous shunts: proposal for a reappraisal – the Bicetre experience with 155 consecutive patients treated between 1981 and 1999. *Neurosurgery* 51:374-380, 2002
36. Russell DS, Rubinstein LJ: *Pathology of the Nervous System*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY, Williams & Wilkins, 1963:345
37. Schuurmans C, Guillemot F: Molecular mechanisms underlying cell fate specification in the developing telencephalon. *Curr Opin Neurobiol* 12:26-34, 2002
38. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al: Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet* 91:66-67, 2000
39. Terada T, Higashida RT, Halbach VV, et al: Development of acquired arteriovenous fistulas in rats due to venous hypertension. *J Neurosurg* 80:884-889, 1994
40. Weon YC, Chung JI, Kim HJ, Byun HS: Agenesis of bilateral internal carotid arteries and posterior fossa abnormality in a patient with facial capillary hemangioma: presumed incomplete phenotypic expression of PHACE syndrome. *AJNR* 26:2635-2639, 2005
41. Wong IYC, Batista LL, Alvarez, et al: Craniofacial arteriovenous metamerism syndrome (CAMS) 3 - a transitional pattern between CAMS 1 and 2 and spinal arteriovenous metamerism syndromes. *Neuroradiology* 45:611-615, 2003
42. Wyburn-Mason R: Arteriovenous aneurysm of midbrain and retina, facial naevi and mental changes. *Brain* 66: 163-203, 1943