

脳動静脈奇形の発生

-AVMはほんとうに先天性疾患か？-

虎の門病院脳神経血管内治療科

松丸祐司

虎の門病院脳神経血管内治療科

松丸祐司 (matsumaru@toranomom.jp)

はじめに

動静脈奇形(AVM)は、脳や脊髄のいろいろな部位に発生し、大きさや形態も多様である。血管構築上は、流入動脈と流出静脈の毛細血管を介さない短絡が特徴である。異常血管塊であるナイダスを伴うことが多いが、単純な動静脈シャントであることもある。

脳AVMが発生する原因は解明されていない。しかし一般的に“奇形”という名称より、またリスクファクターの無い若年者にも発症することより、先天性疾患であると認識されている。しかし本当に先天性疾患なのであろうか。

脳AVMと脳血管の発生

Yasargilは、AVMは脳血管発生初期に生じる動静脈シャントが遺残したのではなく、新たな局所的な毛細血管の増殖的な異形成と考え、それをproliferative capillaropathyとよんだ(9)。また脳AVMは血流によるストレスや、出血や血栓化などにより複雑な病変に変化する動的なものであること認識すべきであると強調している(10)。

血管は、脈管新生(vasculogenesis)、血管新生(angiogenesis)、リモデリング(remodeling)により血管のネットワークを形成しそれを維持する。血管の発生は、胎芽期に始まり、胎児期、新生児期そして小児早期まで継続する。これらは遺伝的にプログラムされ、またデマンドによるフィードバックでリモデリングが行われ、その形態を整える。しかしプログラムが不適切だと、発生とリモデリングが適切に行われず、血管の異常が生じることが予想される。

Yasargilの想定したproliferative capillaropathyは、この血管発生のプログラムの異常によることとは可能で、また血管構築の動的な変化はリモデリングそのもの、またはリモデリングの異常と考えることもできる。

脳AVMが先天性疾患であることに対する疑問

Mullanらはガレン大静脈瘤の多くが、超音波検査などで体内診断される一方、頻度は圧倒的に多い脳AVMは胎内診断されないことを指摘し、その理由として脳AVMが出生後に発生するか、胎内では診断できるほど成長していないからであろうと考察している。(7) またガレン大静脈瘤は、脈絡叢動脈から流入し、未成熟な胎児期の静脈に流出するが、脳AVMは存在部位の脳血管から流入し、成人型の成熟した静脈に流出する。このように血管構築違い、異なる発生時期が示唆される。

Gonzalesらは、MRIにて脳挫傷以外の異常をみとめなかった3歳児が、4年後にSpetzler-Martin Grade IIIの脳AVMを新たに発症したde novo AVMの1例を報告し、脳AVMは必ずしも先天性疾患では

ないと述べている(3)。またJeffreyらも、血管造影により脳AVMが否定された3例で、血管造影の17日後(5歳)、10年後(15歳)で、8年後(18歳)にde novo AVMを認めた例を報告している(5)。これらの報告より、脳AVMは出生時に完成しているという意味での先天性疾患とすると、矛盾が多く認められる。

脳AVMが後天性疾患であるとした場合の矛盾

脊髄AVMのうち、脊髄のみではなく同じ髄節レベルの骨、筋肉、皮膚等にAVMが広がっているものをCobb syndromeとよぶ(2)(Fig. 1)。これは近年Spinal Arteriovenous Metameric Syndrome(SAMS)ともよばれ、発生の初期に作用したAVMの元となる細胞が、同じ髄節の別の部位に水平に移動し、発現したと考えられる(1)。

同様に、眼窩、視索、中脳、後頭葉にAVMが広がるWaburn Mason syndromeも同様な疾患と考えられており、頭頸部での髄節は考えにくいがCraniofacial Arteriovenous Metameric Syndrome(CAMS)として知られている(1)。これらは明らかに血管の発生の初期の段階に、AVMの原因があることを示唆している。

遺伝性出血性毛細血管拡張症

遺伝性出血性毛細血管拡張症はOsler病ともいわれ、毛細血管拡張、鼻出血、消化管出血、脳、脊髄、肺のAVMが特徴的な常染色体優性遺伝疾患である(8)。血管新生に関係する組織成長因子 β カスケードの異常による。責任遺伝子としてendoglin(HHT1)、Alk-1(HHT2)等が明らかになっている。組織学的にはまず毛細血管後の細静脈の拡張が認められ、その後逆行性に毛細血管および細動脈が拡張する(4)。これらの症候は加齢に伴い発症または重症化し、その発症には環境因子や退行性変化が関係する。これは脳AVMの原因を考察する上で、とても参考になる所見である。

脳AVMの発生に関する仮説

Mullanらは、AVMは脳表の静脈が形成される40mmから80mmのステージ(胎生3ヶ月)に発生すると考えた(7)。しかし胎内では微細な病変で、出生時に発見されないがすでにそこに存在し、その後成長するのであろうと推測した。

Lasjauniasは、初期に作用するprimary triggerと後に作用するrevealing triggerの存在を仮定している(6)。Primary triggerは主に遺伝的な要因であろうが、それが早期に作用すると大きなAVMや多発するAVMが発生し、それが遅い時期に作用すると小さな単発AVMが発生すると考察している(Fig. 2)。これにより局所の血管発生とリモデリングが正常に行われず、さらに環境要因などのrevealing triggerが加わることにより表現形となると考察している。また遺伝性出血性毛細血管拡張症の病因から、病変の主座は静脈にあると指摘している。

Jefflyらもはじめにきわめて小さな動静脈短絡で、出生後に急速に発達すると考えた。そのトリガーはshear stressによる血管内皮での成長因子の発現であろうと考察している(5)。

まとめ

脳AVMは出生時に発症することはないが、胎内にて主に遺伝的な要因が作用し、局所的に血管の発生とリモデリングが正常に行われず、出生後の環境的な要因も加わり発症すると思われる。

Lasjauniasは、現在の脳AVMや脳動脈瘤に対する治療は、細菌やウィルスが発見される前の18世紀の感染症や膿瘍に対するドレナージ術に似ていると述べている(6)。本来の治療は、その発生または病因に基づいたもので無ければならず、感染症に対する抗生物質や抗ウィルス薬が必要である。脳AVMの出生後のrevealing triggerが明らかとなれば、それを除去することにより発症を予防できる可能性があり、大いに期待される。

謝辞

本論文を作成するにあたり、フランス留学中に脳AVMの発生の概念を教えていただいた、故Pierre Lasjaunias先生に感謝の意を表します。

参考論文

1. Bhattacharya JJ, Luo CB, Suh DC et al.: Wyburn-Mason or Bonnet-Dechaume-Blanc as Cerebrofacial Arteriovenous Metameric Syndromes (CAMS). *Intervent Neuroradiol* 7:5-17,2001
2. Cobb S: Hemangioma of spinal cord associated with skin naevi of the same metamere. *Ann Surg* 65: 641-649, 1915
3. Gonzalez LF, Bristol RE, Porter RW, et al.: .De novo presentation of an arteriovenous malformation Case report and review of the literature. *J Neurosurg* 102: 726-729, 2005
4. Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI. : Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Eng J Med* 333: 918-924, 1995
5. Jeffree RL, Stoodley MA.: Postnatal Development of Arteriovenous Malformations. *Pediatr Neurosurg* 45:296-304, 2009
6. Lasjaunias P.: A revised concept of the congenital nature of cerebral arteriovenous malformations. *Intervent Neuroradiol* 3: 275-281, 1997
7. Mullan S, Mojtahedi S, Johnson DL, et al: Embryological basis of some aspects of cerebral vascular fistulas and malformations. *J Neurosurg* 85:1-8, 1996
8. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E et al.: Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Am J Med Genet* 91: 66-67, 2000
9. Yasargil MG. AVM of the brain, history, embryology, pathological considerations, hemodynamics. diagnostic studies, microsurgical anatomy. Stuttgart; George Thieme Verlag, 1987
10. Yasargil MG. Microneurosurgery, Volume IIIA: AVM of the Brain, History, Embryology, Pathological Considerations, Hemodynamics, Diagnostic Studies, Microsurgical Anatomy

図の説明

Fig 1

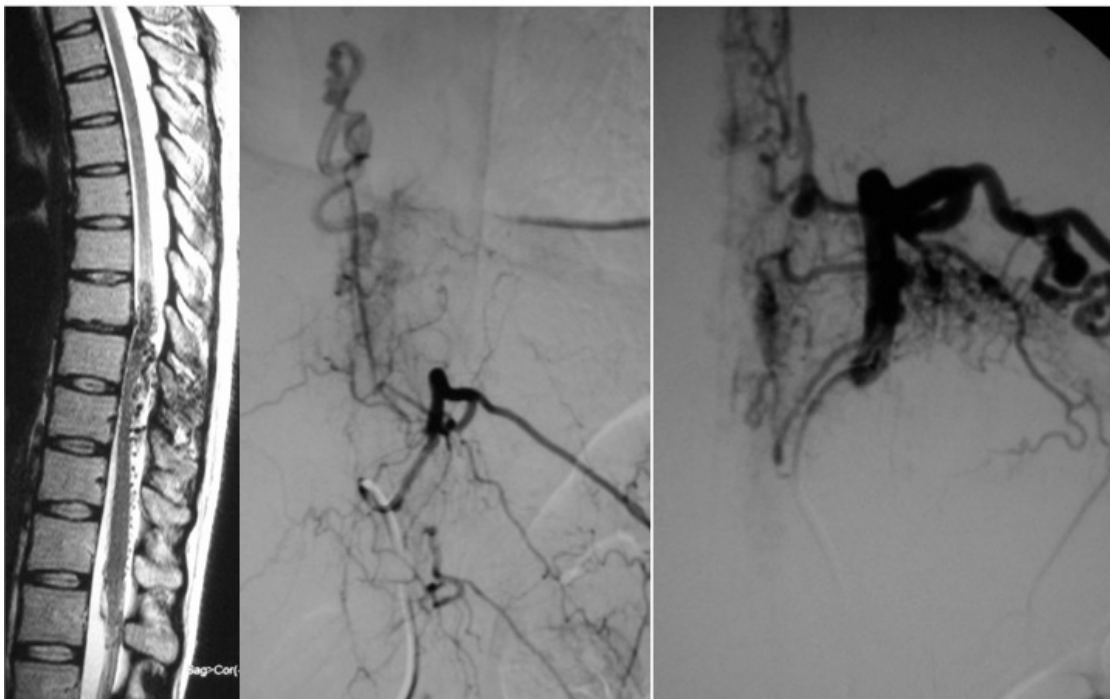


Fig. 1 Cobb syndrome
胸髄の髄内AVMと同じ髄節レベルの筋肉と肋骨にAVMを認める。

Fig 2

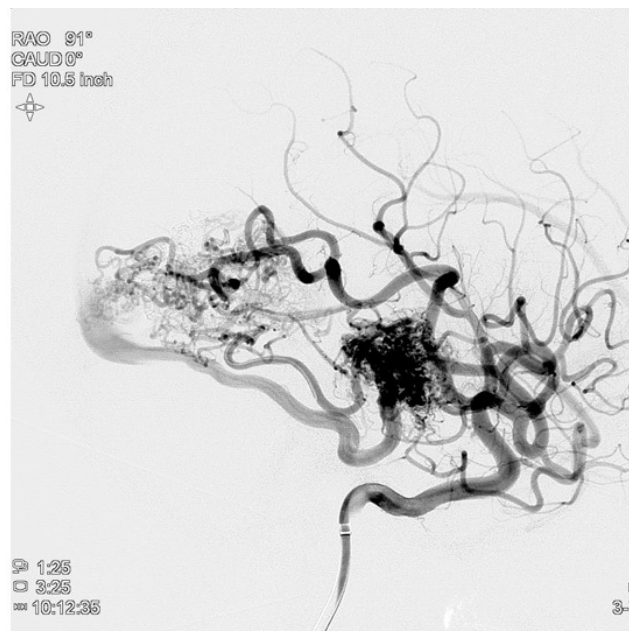


Fig. 2 多発AVM
側頭葉および後頭葉に多発AVMを認める。