

## Hospital mortality and complications of electively clipped or coiled unruptured intracranial aneurysm

Alshekhlee A, Mehta S, Edgell RC, Vora N, Feen E, Mohammadi A, Kale SP, Cruz-Flores S  
Stroke 41:1471-1476, 2010

未破裂脳動脈瘤に対し、クリッピング手術またはコイル塞栓術を行った場合の院内死亡率について調査した論文である。

対象はアメリカのNational Inpatient Sample (NIS) databaseから抽出した2000～2006年に頭蓋内未破裂脳動脈瘤に対し治療を行った症例である。患者背景、合併症、院内死亡率をクリッピング群とコイル群それぞれについて調べた。院内死亡率に独立して関与した因子について多変量ロジスティック回帰分析を用い、治療法の傾向についてCochrane-Armitage検定で評価した。

患者の重複を除外するなどの修正を行ったところ、3,738人(34.3%)がクリッピング手術を、3,498人(32.1%)がコイル塞栓術を受けていた。年齢や人種、既往歴を含む患者背景は両群間で差はなかった。入院期間はクリッピング群で4日間、コイル群で1日とクリッピング群が長く、入院費用はクリッピング群で38,166ドル、コイル群で42,070ドルとコイル群が高かった。院内死亡率はクリッピング群1.6%、コイル群0.57%とクリッピング群が高かった。周術期脳出血はクリッピング群で2.38%、コイル群で1.37%、脳梗塞はクリッピング群で6.71%、コイル群で2.92%といずれもクリッピング群が高かった。感染や心肺の合併症もクリッピング群が高かった。急性腎不全は両群間で差はなかった。治療法の傾向は2000年ではクリッピング手術が100%であったが、2006年では1650例中、クリッピング手術560例(33.9%)、コイル塞栓術1,090例(66.1%)とコイル群が増加していた。

**【コメント】** 未破裂脳動脈瘤治療の目的はあくまで脳動脈瘤破裂の予防であり、自然破裂率が低い以上、治療は安全に行われなければならない。本論文はNIS databaseからICD codeに基づく検索で、database自体全入院症例が登録されている訳ではない。また術後30日までの死亡率や再出血率等の調査を行っていないという点や動脈瘤の位置や形状の評価を行っていないという点などの問題があるが、周術期におけるコイル塞栓術の優位性の一端を示唆していると思われた。

村上総合病院 脳神経外科：北澤圭子  
新潟大学 脳神経外科：伊藤 靖

## Aneurysm inflow-angle as a discriminant for rupture in sidewall cerebral aneurysms: morphometric and computational fluid dynamic analysis

Baharoglu MI, Schirmer CM, Hoit DA, Gao BL, Malek AM  
Stroke 41:1423-1430, 2010

動脈瘤の破裂リスクを形態学的に予測する因子として、これまでは瘤のサイズ、部位、形状に焦点が当てられることが多く、さらにAneurysm aspect ratio (AR), height-width ratio (H/W) はともに破裂動脈瘤では高いことが報告されているが、これらの因子はSidewall type (SW) とBifurcation typeという重要な動脈瘤のsubtypeを区別することなく用いられている。本研究の目的は、SW動脈瘤において親動脈の血流軸と動脈瘤neck中央からdome先端への軸がなす角度inflow angle (IA) に破裂/未破裂脳動脈瘤間で形態学的差異があるか否かを評価することである。

SW動脈瘤116個（破裂：24，未破裂：92。内頸動脈傍鞍部51，後交通動脈分岐部27，眼動脈分岐部23，前脈絡動脈分岐部7，椎骨動脈4，後大脳動脈2，脳底動脈1，前大脳動脈1）の3-dimensional rotational angiographyのデータをretrospectiveに解析した。さらにComputational Fluid Dynamics (CFD) によってIAの変化による瘤内の血流速度とWall Shear Stress (WSS) の変化を解析する目的で動脈瘤モデル（親動脈径4 mm, dome 8 × 4 mm, IA 60°~140°を10°間隔で増加）を作成した。

単変量回帰分析の結果、IAは破裂群（124.9°±26.5°）で未破裂群（105.8°±18.5°）に比して有意に高かった（P=0.0001）。このほか、瘤内最大長Dmax, H/W, ARも破裂群で有意に高い値を示した。ROC曲線\*（受信者操作特性曲線）のAUC\*（曲線下面積）はH/Wが最大（0.76）で、ついでDmax（0.75）、AR（0.73）、IA（0.71）の順であった。多変量回帰分析ではIA（P=0.0158）とH/W（P=0.0017）が破裂動脈瘤と未破裂動脈瘤の形態学的判別因子として統計学的に有意であった。

CFD動脈瘤モデルではIAが増加すると動脈瘤の頸部でshear jet zoneは拡大した。さらにIA60°に対してIA140°では瘤内のpeak flow velocityは80倍に増加し、dome先端へのkinetic energyは1.8倍となった。一方、瘤内の血流量はIA120°で最大であった。また、WSSもIAの増加に比例しIA140°でIA60°の7.2倍となった。

臨床例の形態学的評価によりIAはSW動脈瘤において有意な破裂の判別因子であることが明らかになった。また、CFD動脈瘤モデルの解析によればIAの増加はdomeに対してより高いエネルギー伝達を呈していた。

**【コメント】** CFDで解析した動脈瘤が、血液の粘稠性や血管壁の弾性を反映できないrigid modelという限界もあるが、IAがより鈍角になるほど動脈瘤の破裂リスクが高まるとする本研究結果は十分なimpactを有している。勿論、動脈瘤の破裂には多数の要因が複雑に関与しているはずであるが、将来的にprospectiveな動脈瘤破裂のリスク評価を行う場合、IAも一項目として追加されるべきであると思われる。

\* ROC 曲線はもともとレーダーの性能評価のために考案され、現在は臨床検査領域で広く用いられ、曲線の下面積（AUC）が大きいほど診断精度が高いとされる。

新潟労災病院 脳神経外科：菊池文平  
新潟大学 脳神経外科：伊藤 靖

## Endovascular treatment and radiographic follow-up of proximal traumatic intracranial aneurysms in adolescents: case series and review of the literature

Fulkerson DH, Voorhies JM, McCanna SP, Payner TD, Leipzig TJ, Scott JA, DeNardo AJ, Redelman K, Horner TG  
Childs Nerv Syst 26:613-620, 2010

外傷性頭蓋内動脈瘤は頭部外傷による動脈の解離や直接損傷が原因で出現する稀な病変で、頭蓋内動脈瘤の1%以下の頻度とされている。若年者に多く発症し、錐体部・海綿静脈洞部・前床突起部などの頭蓋底部に好発する。ほとんどが仮性動脈瘤であり、受傷から3週間以内に破裂することが多く、直後に破裂することもある。出血した場合の予後は一般的に不良とされており、積極的に治療すべきであるが、動脈瘤には明らかなネックが存在せずクリッピング不可能なことが多い。末梢の動脈瘤であれば親血管の閉塞も可能であるが、近位部の場合は大きな脳梗塞の出現につながるので血行再建も考慮しなくてはならない。しかし、頭部外傷による他の頭蓋内病変が共存することもあり、このような外科治療は困難なことも多い。外科治療が困難な外傷性頭蓋内動脈瘤に対して、血管内治療は動脈瘤の処置および親血管の温存がともに可能な手段となり得ると考えられるが、血管内治療の適応が広がってきているとはいえ、長期成績についてはまだはつきりしておらず、とくに若年者においてはそうである。若年発症が多いとされている外傷性頭蓋内動脈瘤に対する血管内治療の長期成績についても、ほとんど報告されていない。

本論文では血管内治療を行った若年発症の外傷性頭蓋内動脈瘤3例の臨床的・画像的経過を報告し、文献的考察を加えている。受傷機転は交通外傷2例・顔面の銃創1例であり、受傷から動脈瘤発見までの時間は直後・2日後・6日後であった。部位は後下小脳動脈分岐部1例・内頸動脈C5部1例・内頸動脈海綿静脈洞部1例であり、後下小脳動脈分岐部動脈瘤に対してはコイル塞栓を行い、内頸動脈瘤2例に対してはステント留置およびコイル塞栓を行っている。全例で血管内治療の手技そのものによる合併症はなかったが、1例において血管内治療に伴う抗凝固療法により全身外傷による後腹膜血腫の増悪が認められた。3例中2例においてcoil compactionもしくは再増大のために複数回の血管内治療を行っているが、3例とも最終治療後6ヵ月から3.5年の経過観察で臨床的にも画像的にも病変は安定している。外傷性頭蓋内動脈瘤に対する血管内治療の報告は少ないだけでなく、それらの経過観察の期間が短いため、適切な評価を下すには限界がある。外科治療が困難な近位部の外傷性頭蓋内動脈瘤に対して血管内治療は有効な手段と考えられるが、発生機序や形態が通常の動脈瘤とは異なるために、短い間隔でのフォローを続ける必要があるとしている。

**【コメント】** 外傷性頭蓋内動脈瘤のほとんどは仮性動脈瘤であり、ネックがはつきりせずクリッピングが困難であるために、本来は血行再建を含めた外科治療を行うことが望ましいと考えられる。しかし、そのような外科治療は容易ではなく煩雑であり、施行困難な場合もある。一方で、ステント留置を含めた血管内治療の進歩は目覚ましく、外科治療困難な外傷性頭蓋内動脈瘤を血管内治療により根治させることも可能となってきた。ただし、すべての外傷性頭蓋内動脈瘤を血管内治療で根治できるかは疑問である。動脈瘤の性状から血管内治療が困難な症例も存在すると考えられ、血管内治療が不可能であった場合には、外科治療を選択する必要がある。本論文を含めて、外傷性頭蓋内動脈瘤に対する血管内治療の長期成績についての報告はほとんどないのが現状であり、血管内治療が可能であった場合でも、とくに小児例においては長期的に厳重な経過観察が必要である。

大阪市立総合医療センター 脳神経外科：中島英樹，小宮山雅樹

## Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis

Brott TG, Hobson RW 2nd, Howard G, Roubin GS, Clark WM, Brooks W, Mackey A, Hill MD, Leimgruber PP, Sheffet AJ, Howard VJ, Moore WS, Voeks JH, Hopkins LN, Cutlip DE, Cohen DJ, Popma JJ, Ferguson RD, Cohen SN, Blackshear JL, Silver FL, Mohr JP, Lal BK, Meschia JF; CREST Investigators  
 N Engl J Med 363:11-23, 2010

**背景, 方法:** 頸動脈狭窄症に対する, 頸動脈ステント留置術 (CAS) と内膜切除術 (CEA) の無作為比較研究であるCREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial) 研究の結果報告. 主要複合エンドポイントは, 周術期脳卒中, 心筋梗塞, あらゆる原因の死亡, または, 割り付け後4年以内の同側脳卒中である.

**結果:** 2,502人の患者が解析され, 追跡期間中央値は2.5年. 4年間の主要複合エンドポイント概算発生率は, CAS群7.2%, CEA群6.8%であり, 有意差がなく (CAS群のハザード比1.11, 95%信頼区間0.81-1.51,  $p=0.51$ ), 症候の有無, 性別によっても, 治療群間で差を生じなかった (症候の有無 $p=0.84$ , 性別 $p=0.34$ ). 4年間の脳卒中発症率または死亡率は, CAS群6.4%, CEA群4.7%であった (ハザード比1.50,  $P=0.03$ ), 症候性に限ると, CAS群8.0%, CEA群6.4% (ハザード比1.37,  $p=0.14$ ), 無症候群では, CAS群4.5%, CEA群2.7% (ハザード比1.86,  $p=0.07$ ) であった. 周術期では, CAS群とCEA群でエンドポイント発生の内容に差があり, 脳卒中CAS群4.1%, CEA群2.3% ( $p=0.01$ ), 心筋梗塞CAS群1.1%, CEA群2.3% ( $p=0.03$ ) であった. 周術期以後の同側脳卒中発症は, 両群とも同様に低率であった (CAS群2.0%, CEA群2.4%,  $p=0.85$ ).

**結論:** 症候性, および無症候性の頸動脈狭窄症において, 脳卒中, 心筋梗塞, 死亡を複合エンドポイントとした場合, その発生率はCAS群とCEA群で有意差を生じなかった. 周術期に限ると, CAS群では脳卒中のリスクが, CEA群では心筋梗塞のリスクが高かった.

**【コメント】** 本研究は, 患者選択, 除外基準についても, 効果判定に問題を生じるような重症脳卒中の既往, 抗凝固療法の必要な心房細動, 30日以内の心筋梗塞など, 明確に規定されており, 使用デバイスもステントはRX Acculink stent, distal protection deviceはRX Accunet (使用率は96.1%) と治療手技が統一されている点が, SPACE, EVA-3S, ICSSなどの従来報告と異なる. 主要複合エンドポイントにおいて, 両群間に統計学的有意差がなく, CASがCEAに対して劣位性のない治療オプションであることを示す結果と考えられる. 本研究の症候例の周術期の脳卒中または死亡のリスクは, 6.0%であったが, これはSPACE 6.8%, EVA-3S 9.6%, ICSS 7.4%のいずれよりも低く, CASの手技としては十分コントロールされたものであると考えられる. ただし, 周術期に限ると, 個別のエンドポイント発生には差があり, CASでは脳卒中発生率が, CEAでは心筋梗塞発生率が高い結果となったことは興味深い. 症候の有無, 患者性別は, 治療群間のエンドポイント発生率に影響を与えなかったが, 患者年齢は影響があり ( $p=0.02$ ), 70歳を境として若年者ではCASが, 高齢者ではCEAがより低リスクという傾向であった. CASにおける高齢者でのリスク上昇は, SPACEやICSSでも示されており, 高齢者での血管蛇行や高度石灰化がその推定原因とされている.

今後も, CASについての大規模研究, 殊に, 頸動脈狭窄症の治療として確立しているCEAとの比較研究は継続される必要がある. 確実なdistal protectionを用いた手技での周術期リスク評価, 新しく登場するデバイスを用いた画一的手技での効果およびリスク評価, 併用する抗血小板薬などの内服治療の評価, 再狭窄率を含めたより長期の成績評価などが待たれる.

社会保険小倉記念病院 脳神経外科: 佐藤 幸, 中原一郎

## Simultaneous bilateral carotid stenting in high-risk patients

Liu S, Jung JH, Kim SM, Lim K, Kwon HJ, Kim JK, Kim JS, Suh DC  
AJNR 31:1113-1117, 2010

**目的：**両側病変に対して同時に頸動脈ステント留置術を行う手技 (simultaneous bilateral carotid stenting；以下simultaneous BCAS) の安全性および有効性は未だ確立されていない。本研究では、high-risk患者に対するsimultaneous BCASと通常の片側CASと治療結果を比較検討した。

**方法：**2002年3月から2008年10月に著者らの施設でCEA high-risk患者205例にCASが行われた。そのうち両側CAS施行例は30例 (14.6%) で、simultaneous BCASが24例、一側ずつ時期をずらして両側に行ったstaged BCASが6例であった。同一期間に片側CAS (n=175) を行った症例をcontrol groupとした。リスク因子、治療結果、30日後、6ヵ月後の転帰、6ヵ月後の再狭窄について統計学的に処理し比較検討した。

**結果：**リスク因子については、simultaneous BCAS group, staged BCAS group, control groupの間で有意差はなかった。Hyperperfusion syndrome (HPS) は、control group 2.9% (5/175) に対しsimultaneous BCAS 16.7% (4/24) と有意に高頻度であった (p=0.014)。また、HPSは、control groupではいずれも1日以内に発生したのに対し、simultaneous BCASでは2例で1日以内、1例で11日後、1例で3週間後に発生した。一方、治療後の血圧低下の頻度には両群間に差異はなかった。また、6ヵ月後までのすべての脳卒中発生率、死亡、再狭窄に両群間で有意差はなく、再狭窄率もsimultaneous BCAS group 8.3%、control group 6.8%と有意差を認めなかった。

**結論：**CEA high-riskの症例に対するsimultaneous BCASと片側CASを検討した結果、HPSはsimultaneous BCASにて有意に高頻度に発生したが、6ヵ月後の転帰に有意差はなかった。simultaneous BCASでのHPS発生は、CAS後30日以内に生ずる可能性があり、この間血圧等に十分な配慮が必要である。

**【コメント】** CEA high-risk症例の頸動脈狭窄症に対するCASについては、CEAと同程度あるいはそれ以上の結果が報告され、近年その有効性が評価されつつある。CASの適応となる両側狭窄例は本シリーズでも205例中30例と、決して少なくないが、同時治療の安全性、有効性についてのまとまった報告は少なく著者らの多数例での検討は貴重である。simultaneous BCASではcontrol groupと比較してHPSの発生時期が遅れることがあり、本文中では、術後の頸動脈反射による徐脈、低血圧などが持続する可能性をも指摘されている。ただしこれらが術前に予測可能であるか否か、例えば脳血流SPECTによる脳循環予備能との関連に関する評価はなされていない。今後両側頸動脈狭窄症に対するsimultaneous BCASの適応やstaged BCASとの使い分けについては、さらに症例を重ね検討する必要がある。

社会保険小倉記念病院 脳神経外科：福島 浩，中原一郎

## A prospective, multicenter, randomized trial of the Onyx liquid embolic system and N-butyl cyanoacrylate embolization of cerebral arteriovenous malformations

Loh Y, Duckwiler GR, For the Onyx Trial Investigators  
 J Neurosurg. 2010 Apr 30. [Epub ahead of print]

NBCAと比較してOnyxが持つメリットは蛋白質変性を起こさないため血栓原性や炎症がより少ないこと、重合によってカテーテルチップと血管壁の接着が起きないため、working timeが長いことである。またNBCAは混合比によって重合時間を調節することから、その選択には術者の経験を必要とする。Onyxはゆっくり、かつ正確に注入ができ、注入しながら血管造影が施行できる。これらの利点は動物実験や非無作為化試験などで観察され、報告されている。

**目的：**Onyx液体塞栓システム（以下Onyx）はEUでは、1999年に脳動静脈奇形（AVM）や血管に富む腫瘍などを含む、頭蓋内と末梢血管病変の塞栓術として承認された。2001年に前向き、多施設、無作為化試験である本研究がFDA承認申請をサポートするために開始された。本研究の目的は、AVMの術前治療としてのOnyxの安全性と有効性をN-butyl cyanoacrylate（NBCA）との比較において実証することである。

**方法：**2001年5月から2003年4月までに北米の20施設、117名のAVM患者に対してOnyx（54患者）またはNBCA（63患者）による外科的治療前の血管塞栓術が行われた。Primary end pointは50%以上のAVM体積の減量で、secondary end pointは術中の出血量と切除時間であった。すべての有害事象についてOnyxやNBCAなどの塞栓システム、治療手技、疾患、手術、またはその他/不明の事項のいずれに関連したかを割り当てた。患者は最終的な手術から退院まで、もしくは切除術がなされなかった場合や不完全であった場合は3ヵ月/12ヵ月のフォローアップ時まで観察された。

**結果：**AVM体積の50%以上の減量が得られたのはOnyx 96%に対して、NBCA 85%であった（p有意差なし）。Secondary end pointである、術中出血量と切除時間についての成績は類似していた。重大な有害事象の発生率についても2群間で差は見られなかった。

**結論：**OnyxはAVM体積を少なくとも50%減量するための術前塞栓物質としてNBCAと同等の安全性と有効性を示した。

**【コメント】**術前塞栓術の目標の一つはAVMのサイズおよび血流を減少させることである。AVM切除前の血管塞栓術における安全性および有効性についてNBCAと同等（非劣性）の結果が得られ、OnyxのFDA承認に重要な役割を果たした報告と述べられている。ただし、以前の報告とほぼ同率とされるも、塞栓術および切除直後の臨床的悪化率はOnyxで22%、NBCAでは33.3%と比較的高かった。Onyxは前述したように理論上はNBCAと比べリスクが低く、より扱いやすいとされている。本研究でもNBCA使用群では有意にコイル併用の割合が高く、静脈側へのmigrationを危惧したものと思われる。しかし、Onyxのシステムに由来する有害事象はNBCAの2倍生じており、技術や手技に伴う合併症はNBCAより有意に少なかったものの、カテーテル抜去困難（Onyx 6回：NBCA 1回）やカテーテル破裂（Onyx 2回、NBCA 0回）などがあり、術者がOnyxを逆流させすぎているのではないかと考察している。ただし、本研究完遂後にOnyxに適合した次世代のmicrocatheterがリリースされていることや参加したほとんどの術者がOnyxの使用が初めてであったこと、サンプルサイズが小さいことを考慮し、結果を解釈する必要がある。

宮崎病院 放射線科：相良佳子  
 大分大学医学部附属病院 放射線部：清末一路

## Evaluation of dural arteriovenous fistulas with 4D contrast-enhanced MR angiography at 3T

Nishimura S, Hirai T, Sasao A, Kitajima M, Kai Y, Omori Y, Okuda T, Murakami R, Fukuoka H, Awai K, Kuratsu JI, Yamashita Y  
AJNR 31:80-85, 2010

3 T MRIによる4 D contrast-enhanced MR angiography (4D-CE-MRA) が頭蓋内硬膜動静脈瘻の診断においてDSAと同様の所見を示すことができるかどうかを検証した論文である。

**対象・方法**：対象は18例の連続した硬膜動静脈瘻患者（女性11例，男性7例；平均年齢64.8歳）であり，全例に3 T MRIによる4D-CE-MRAとDSAを施行した。4D-CE-MRAはsegmented central  $\kappa$ -space (CENTRA), keynote imaging, sensitivity encoding (SENSE) およびhalf-Fourier imagingの組み合わせで行った。1 × 1 × 1.5 mmの空間分解能で1.9秒ごとに30 imageをdynamic scanした。2名ずつの独立した読影者が4D-CE-MRAとDSAについて主なfeeding artery, fistula site, venous drainageについて読影を行い，読影者間，modality間の一致について $\kappa$ 検定にて評価を行った。

**結果**：DSA上8例は横静脈洞—S状静脈洞部，8例が海綿静脈洞部，2例が大孔近傍の静脈洞に瘻孔が存在した。読影者間の一致は主なfeeding arteryではfair ( $\kappa=0.59$ ), fistula siteではexcellent ( $\kappa=0.91$ ), venous drainageにおいてはgood ( $\kappa=0.86$ )であった。Modality間についてはfeeding arteryではmoderate ( $\kappa=0.68$ ), fistula site, venous drainageにおいてはexcellent ( $\kappa=1.0$ )であった。

**結論**：4D-CE-MRAとDSAの所見はfistula siteとvenous drainageに関しては非常によく相関していた。

**【コメント】**硬膜動静脈瘻の非侵襲的画像診断としては3D-TOF-MRAに加えて1.5T MRI装置におけるTime-resolved contrast-enhanced MRA (MRDSA) の有用性が、すでによくつか報告されており，静脈瘻の存在診断のみならずgradingに関しても77-85%の高い正診率が示されている<sup>1)</sup>，本論文は3T MRI装置における4D-CE-MRAを用いた頭蓋内硬膜動静脈瘻の診断の有用性を検討した論文である。機種は異なるが3TMRIを用いたMRDSAの硬膜動静脈瘻の診断能に関してはカナダトロント大学からも報告されており，その中でも93%と高い正診率が示されている<sup>2)</sup>。3T MRI装置では1.5Tと比較してより高い空間分解能・時間分解能が得られ，診断能の向上が推測される。また，1.5T MRI装置におけるTime-resolved contrast-enhanced MRAでは通常3D-TOFのMRA画像をもとに矢状断baseで病変の疑われる半球をslabに含めて撮影を行うが，4D-CE-MRAでは全脳を3Dで撮像後，任意の断面で再構成画像を作成することができ，診断能の向上が期待できる。確実な診断や治療適応・戦略の決定のためには詳細な血管構築や血流の評価が必要であり，MRIが完全にDSAととってかわることはないが，screeningやfollow-upの検査として有用と思われる。1.5Tでも十分に評価可能な画像を得ることは可能であり，カテーテルによる血管撮影の侵襲性や危険性を考慮すると，経過観察時などにはMRDSAを第一選択としてもよいのかもしれない。

### 【References】

- 1) Meckel S, Maier M, Ruiz DSM, et al. MR angiography of dural arteriovenous fistulas: diagnosis and follow-Up after treatment using a time-resolved 3D contrast-enhanced technique. AJNR 28:877-884, 2007.
- 2) Farb RI, Agid R, Willinsky RA, et al. Cranial dural arteriovenous fistula: diagnosis and classification with time-resolved MR angiography at 3T. AJNR 30:1546-1551, 2009.

大分大学医学部 放射線医学教室：岡原美香  
大分大学医学部附属病院 放射線部：清末一路

## Cerebral developmental venous anomalies: current concepts

Ruíz DS, Yilmaz H, Gailloud P  
Ann Neurol 66:271-283, 2009

従来venous angioma, medullary venous malformation等と呼ばれていた血管奇形は、近年、Lasjauniasらにより“developmental venous anomaly (DVA)”との名称が提唱されている。脳血管奇形のなかで最も高頻度に見られ、現在のCT, MRI, DSA装置の普及に伴い、しばしば遭遇する血管奇形である。画像上は、放射状に分布するmedullary veinとそれらが合流するcollecting veinからなり、いわゆる“caput medusa”の形態を呈する。成因については未だ解明されていないが、胎生期に何らかの原因によりmedullary veinの閉塞を来し、代償性に発達した還流路がDVAとなると考えられている。

臨床像は、大部分が無症候性の経過をたどるが、稀にcollecting veinの血栓化などにより出血を来す場合があり、そのriskは0.22~0.68%/yearとの報告がある。またDVAにcavernous malformation (CM) が合併する頻度が高く、DVA周囲に微小出血を繰り返すことでVEGFなどの血管増殖因子が活性化されることが原因と推察されている。CM単独では出血のriskは2.6~3.1%/yearと報告されているが、DVAに合併するCMの出血率はそれより高いと考えられている。

DVAにはatypical formが存在し、DSAの比較的早期より描出されるtype、DSAで拡張したfeeding arteryを有するが明らかなnidusを伴わないもの、nidusを伴い血管造影上はAVMと区別がつかないもの（後二者は“arterialized DVA”と称される）。“arterialized DVA”はよりaggressiveな臨床経過を示し、出血やけいれんなどで発症する頻度が通常のDVAより高く、AVMに準じた治療戦略が必要である。また過去には“arterialized DVA”の血管内治療の報告も見られる。

**【コメント】** Geneva大学のグループからのDVAに関するreview articleであり、脳循環の正常解剖からDVAの臨床像、成因、分類、合併症、治療など、schemaや画像、報告データも多く用いて簡潔にまとめられている。DVA自体は血管内治療の適応となることなく、血管内治療との関連性は低いと思われるが、少なくとも日常診療で遭遇する機会は多く、まとめて学ぶにはよい文献である。

DVAを含めて、vascular malformationの病態生理は解明されていないことも多い。上記のようにarterialized DVAのようなsubtypeが存在し、いわゆるAVMとの区別は困難と思われる症例があり、また近年はcerebral proliferative angiopathy (CPA) といった類似した血管造影所見が広範囲に見られる症例も報告があり、おそらくそれぞれの病態にはoverlapする部分もあると思われる。疾患概念や分類については混乱する部分も多いが、それらの報告の蓄積や遺伝子学的な原因解明などにより、今後vascular malformationをより明確にかつ系統的に整理できる日が待たれる。

大分大学臨床医学系 放射線医学講座：田上秀一，清末一路



## The spectrum of vascular anomalies in patients with PTEN mutations: implications for diagnosis and management

Tan WH, Baris HN, Burrows PE, Robson CD, Alomari AL, Mulliken JB, Fishman SJ, Irons MB  
 J Med Genet 44:594-602, 2007

**背景**：PTEN (phosphatase and tensine homolog) 遺伝子の変異はCowden症候群とBannayan-Riley-Ruvalcaba症候群という悪性腫瘍を高率に合併する2つの疾患の原因となっている。PTEN遺伝子変異に血管奇形の合併することは知られているが、現在までに体系的な研究や詳細な検討は報告されていない。

**方法**：Children's Hospital Bostonで診療あるいは病歴をレビューした26例のPTEN遺伝子変異患者の臨床、放射線学的特徴を検討した。

**結果**：頭囲を計測した23患者全例に巨頭症を認めた。また、診察を行った13例の男性患者全例にペニスのそばかす状色素沈着を認めた。血管奇形は14/26 (54%) に認められ、8/14 (57%) は多発性で、画像精査の得られた11/13 (85%) に筋組織内血管病変を認めた。放射線学的所見では12/14 (86%) がfast flowの血管奇形で、血管撮影では流出静脈のfocal segmental dilatationが典型的であった。CTあるいはMRIの得られた患者では11/12 (92%) に血管奇形内の異所性脂肪沈着を伴った。頭部造影MRIを施行した患者では8/9 (89%) にdevelopmental venous anomaly (DVA) を認めた。

**結論**：PTEN遺伝子変異に伴う血管奇形は、典型的には多発性の筋肉内病変であり、fast flow血管網と異所性脂肪沈着を伴う。脳DVAは高率である。Fast-flow vascular anomalyあるいは多発性のDVAを認める場合や異所性脂肪沈着、筋組織の構築異常、流出静脈のfocal segmental dilatationを伴うような血管奇形がみられる場合はPTEN遺伝子変異を疑い、頭囲計測、皮膚科的精査を行うべきである。PTEN遺伝子変異が確定された場合は悪性腫瘍合併の頻度が高いため、適切なスクリーニングを継続する必要がある。

**【コメント】** PTEN遺伝子は10番染色体長腕 (10q22-23) に存在するがん抑制遺伝子である。PTEN遺伝子の生殖細胞系列変異が全身性に三胚葉由来の多発性過誤腫性病変を生じるいくつかの症候群の原因となっていることが明らかになり<sup>1)</sup>、PTEN hamartoma tumor syndromeという新しい概念が提唱されるようになった。PTEN遺伝子変異が原因と考えられる病態にはCowden症候群、Bannayan-Riley-Ruvalcaba症候群、Proteus症候群などが含まれる。これら症候群の主な表現型は、皮膚粘膜病変、過誤腫、高率な悪性腫瘍の合併であるが、全身の血管奇形も多くみられることがわかってきた。

Cowden症候群は皮膚粘膜病変 (顔面の外毛根鞘腫、四肢末端の角化症、口腔粘膜の乳頭腫)、広範囲な消化管ポリープ、甲状腺病変 (腺腫、過誤腫、multinodular goiter、橋本病、甲状腺がん)、乳房病変 (fibrocystic disease、乳がん)、子宮病変 (筋腫、fibroid、内膜がん)、成人型Lhermitte-Duclos病、脂肪腫、線維腫、血管異常、大頭症などを合併する常染色体優性遺伝性疾患である<sup>2)</sup>。

Bannayan-Riley-Ruvalcaba症候群は大頭症、良性過誤腫、男性では亀頭部の色素沈着、脂肪腫、血管腫、精神発達遅滞を主徴とする症候群で、がん発生 (乳がん、甲状腺がん)

ど) のリスクが高いとされている<sup>2)</sup>.

Proteus症候群はmosaic growth dysregulation (進行性, 非対称性, 非均整な overgrowth) を特徴とする非常に稀で多様性を示す症候群である<sup>3)</sup>.

本論文はPTEN遺伝子に伴う血管奇形を報告したものとして最大かつ最も包括的なものとして重要である. 血管奇形は遺伝子疾患であるため全身に発生しうが, 当報告では四肢, 骨盤腔, paraspinalに多く見られた. 脳病変はDVA 8例, 硬膜動静脈瘻1例を認めている. PTEN遺伝子に伴う血管奇形の特徴としては, fast flowであること, 多発性であること, 流出静脈のfocal segmental dilatationを伴うこと, 筋組織の構築異常と異所性脂肪沈着を伴うこと, を挙げている. 症候群に伴わない通常の動静脈奇形の場合, 流出静脈はdiffuse smooth dilatationであること, 筋組織は対称的な過形成を示し脂肪沈着を伴わないことを指摘している.

本論文以外でPTEN遺伝子に伴う血管奇形はCowden症候群, Lhermitte-Duclos病, Bannayan-Riley-Ruvalcaba症候群に合併するものが散発的に報告されているのみであり, 本論文と同様, 四肢, 体幹, 骨盤腔に多い. 中枢神経系血管奇形ではparaspinal arteriovenous fistula (AVF), 硬膜動静脈瘻が報告されている<sup>4,5)</sup>.

脳神経血管内治療医としては硬膜動静脈瘻やparaspinal AVFの症例で他部位に血管奇形を伴ったり, 巨頭症, 皮膚粘膜病変, 消化管過誤腫, 甲状腺病変, 乳房病変, 子宮病変などを合併したりする場合, PTEN遺伝子変異を強く疑うべきであろう. PTEN遺伝子変異には悪性腫瘍の合併が高頻度であるため, 他科へのコンサルテーションや適切なスクリーニングが必要と考えられる.

#### 【References】

- 1) Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, et al: PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 8:1461-1472, 1999.
- 2) Blumenthal GM, Dennis PA: PTEN hamartoma tumor syndromes. *Eur J Hum Genet* 16:1289-1300, 2008.
- 3) Zhou X, Hampel H, Thiele H, et al: Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet* 358:210-211, 2001.
- 4) Akiyama Y, Ikeda J, Ibayashi Y, et al: Lhermitte-Duclos disease with cervical paraspinal arteriovenous fistula. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 46:446-449, 2006.
- 5) Srinivasa RN, Burrows PE: Dural arteriovenous malformation in a child with Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome. *AJNR* 27:1927-1929, 2006.

自治医科大学 血管内治療部: 難波克成

## Hereditary haemorrhagic telangiectasia (Osler-Weber-Rendu syndrome): a view from the 21st century

Begbie ME, Wallace GM, Shovlin CL  
Postgrad Med J 79:18-24, 2003

Hereditary haemorrhagic telangiectasia (HHT) は19世紀末頃から口唇や指先などの毛細血管拡張症と繰り返す鼻出血や消化管出血を特徴とする家族性疾患として認識され始め、1940年代からは肺、中枢神経系、肝臓にarteriovenous malformation (AVM) を合併することが知られるようになった。今日では原因遺伝子にendoglinやactivin receptor-like kinase type 1 (ALK1) などが同定されており、これらは血管平滑筋や血管内皮細胞の形成や分化に関与しているtransforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) signaling pathwayと密接な関係をもっている。本論文はHHTの診断や臨床的特徴、治療に関してreviewしている。

**【診断】** Curaçao criteriaが一般的に用いられている。すなわち、1) 繰り返す鼻出血、2) 口唇、頬粘膜、手指、鼻などのtelangiectasia、3) 肺、中枢神経系、肝臓のAVMや消化管のtelangiectasia、4) 1親等以内の家族歴、の4項目のうち3つ以上あると“definite”、2つで“possible (or suspected)”, 1つで“unlikely”となる。HHTはほとんどの場合で出生直後に症候を呈さず、最も早く出現する鼻出血で幼児期以降、肺AVMは思春期以降で、telangiectasiaは年齢を追うごとに増えていく。したがってHHT familyの子供の場合はCuraçao criteriaでunlikelyであっても、遺伝子検査を行わない限りはHHTを完全に否定することはできない。

**【Telangiectasia】** 鼻粘膜のtelangiectasiaからの鼻出血は最も高頻度の症状で、HHTの90%以上に認める。その程度は治療を要さないものから、鉄欠乏性貧血を呈するもの、輸血や緊急治療を要するものとさまざまである。治療は鉄剤投与や輸血といった対症療法が基本となる。大量出血を認める場合にはレーザー治療、鼻粘膜皮膚置換術、外鼻孔閉鎖術、エストロゲンやプロゲステロンによるホルモン療法、トラネキサム酸やアミノカプロン酸といった止血剤投与、塞栓術などが行われることもあるが確立されたものはない。唯一ホルモン療法でevidenceがあるが、輸血量は減らすものの決定打にはならない。なお電気焼灼術は鼻粘膜損傷により血管増生が惹起されるため避けるべきである。

消化管出血は鼻出血より頻度が低くてHHTの15%程度であるが、中高齢者の貧血の原因として重要である。胃や十二指腸にtelangiectasiaを認めることが多く、症候を呈するのは40、50代になってからである。通常は慢性出血によって鉄欠乏性貧血を呈するが、急性出血のこともある。治療は鼻出血と同様である。

鼻粘膜以外の皮膚粘膜のtelangiectasiaはHHTの約80%にみられ、顔面、口唇、舌、頬粘膜、手指などが好発部位である。20代頃から明らかとなり、年齢を重ねるごとにその大きさや数は増えていく。臨床的には美容上の問題がほとんどで、出血が問題となることは稀である。皮膚病変に対してはレーザー治療が行われることもある。

**【Pulmonary AVM】** Pulmonary AVFはHHTの約30%に認められる。肺の動静脈シャントは体循環からみれば右→左シャントとなるので低酸素血症から呼吸困難を呈したり、正常

の毛細血管床にあるフィルター機能を介さないため脳塞栓症や脳膿瘍の原因となる。また病変部の血管は脆弱で、出血により喀血や稀ではあるが血胸を来す。呼吸器症状はなくても脳塞栓症や脳膿瘍を発症し、重篤な障害や死亡につながることもあるので注意が必要である。したがってHHT患者はpulmonary AVMのscreeningを行うべきであり、治療可能な病変であれば無症状でも塞栓術が推奨される。またpulmonary AVMは鼻出血や皮膚のtelangiectasiaと同様に妊娠を契機に増悪することがあるので、妊娠を考えているHHT患者の女性では特にそうである。

**【Cerebral/Spinal AVM】** Cerebral AVMはHHTの約10%，spinal AVMは約1%の頻度で認められる。診断、治療に関してはHHTと関連のないAVMと同じである。

**【Hepatic AVM】** Hepatic AVMはHHTの30%以下に認められるが、そのほとんどは無症状である。症候性の場合肝動脈と肝静脈のシャント、すなわち左→右シャントによる心不全や盗血現象による狭心症だけでなく、肝動脈と門脈のシャントによって類洞の血流が増加することで肝線維化が進行し肝不全を呈することがある。Hepatic AVMは肝腫大、雑音、肝機能障害の存在で疑われ、CT、MRIや血管撮影で診断する。治療法に確立されたものはなく、以前は栄養血管の塞栓術が行われていたが致命的な肝壊死を来すことがあり、現在では保存的加療が奨められることが多い。また肝移植の報告もあるが、その適応は確立されていない。

**【コメント】** 少し前の論文であるが、HHTに関して一通り網羅されており知識の整理に役立つため紹介した。AVMやarteriovenous fistula (AVF) といった動静脈シャント疾患で原因遺伝子が明らかになっているものにはHHTやphosphatase and tensin homolog (PTEN) hamartoma tumor syndrome (PHTS), capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM) があり、これらは学術的な観点ではAVMの原因究明に関して非常に興味深い疾患である。臨床的には家族内発生するのでAVMなどの合併疾患のスクリーニングが重要となる。脳血管内治療医はAVMやAVFの診療に携わる機会が多いので、これらの疾患に関する知識を十分に持つ必要がある。診断には家族歴を含めた詳細な問診やそれぞれの特徴的な皮膚所見の視診が重要であるのは言うまでもないが、まず第一にこれらの疾患を常に意識しながらAVMやAVFの患者を診察することが大切である。

大阪市立総合医療センター 脳神経外科：石黒友也 小宮山雅樹