

脳梗塞に合併した頭蓋内動静脈シャントの発生メカニズムについて：
2 hit theoryの可能性

昭和大学藤が丘病院 脳神経外科 寺田友昭

1992年にUCSFに留学中、ラットで硬膜動静脈シャントを作成するという実験をGrant Hieshima教授指導の下行っていた。外頸静脈断端を総頸動脈にend-to-sideで吻合し静脈性高血圧モデルを作成し、2-3か月飼育した後で、シャント断端を閉塞し、血管撮影を行うと、新たな動静脈シャントの形成が確認された。しかし、シャントは硬膜にできるのはまれで、鼻に好発した。この実験から導かれる結論は、静脈高血圧を負荷することにより新たな動静脈シャントが形成されるが、すべての動物で形成されるわけではなく、動静脈シャントは硬膜に特異的な現象ではないということである。鼻粘膜に好発するという結果は、鼻粘膜が血管の豊富な組織でありシャント形成が起りやすい組織である、あるいは組織の体積から考えて、ラットでは頭部の大部分は脳以外の組織であるため頭頸部に好発しても矛盾はしないと考えた。

その後、臨床例を積み重ねてゆくと、脳梗塞巣周囲の脳組織に新たにpial AV シャントが形成される症例を3例経験した。代表例1例を提示する。

63歳、男性。2017年7月27日右中大脳動脈の分枝閉塞で脳梗塞発症（図1）。4/5程度の左片麻痺が残存していた。2011年5月24日のMRI, MRAではvein of Galen, straight sinusが著明に描出され、梗塞巣周辺に拡張蛇行した血管陰影が描出され、新たなAVFの出現を強く示唆していた（図2, 3）。2012年7月28日突然の激しい頭痛と全身けいれんで救急搬送され、頭部CTで脳室内出血が認められた（図4）。同日に施行された脳血管撮影では両側のS状静脈洞の閉塞とconfluence, 右横静脈洞にシャントを認め、深部静脈、皮質静脈に逆流するdAVFが認められた（図5）。さらに右内頸動脈撮影ではrt-posterior temporal arteryから主にSylvian veinに流出するpial AVFが認められた（図6）。本シャントは、脳梗塞巣辺縁に形成されていた。

上記1例を含め、3例の共通点は、静脈性高血圧（静脈洞閉塞と硬膜動静脈シャント）が存在し、梗塞巣（1例は動脈閉塞、2例は静脈閉塞に伴う静脈性梗塞）の周辺に新たにpial AVシャントが形成された点である。文献的には、脳梗塞後の硬膜動静脈シャントが形成、モヤモヤ病に合併した硬膜動静脈シャントの形成、小児のpial AVF治療後に硬膜動静脈シャントが形成された症例が報告されている。脳梗塞、モヤモヤ病、静脈性高血圧の負荷された組織ではVEGFなどのangiogenic factorが発現しているのはよく知られおり、これが硬膜動静脈シャント形成の一因だと考察することは容易であるが、すべての脳梗塞、モヤモヤ病に見られる現象ではない。最近の我々のモデルをさらに進化させ静脈洞閉塞を負荷したモデルでは、硬膜動静脈シャントの発生率はさらに増加し、VEGFの発現を抑制すると硬膜動静脈シャントの発生が減少することが報告されている。このことから、VEGFが何らかの形で関与することは間違いないであろう。ただし、VEGFが過剰発現した状態でなぜシャントが形成されるかは不明で、さらに他の因子が関与している可能性がある。近年hereditary hemorrhagic teleangiectasia (HHT)の動物モデルを用いた実験結果からAVMの成因に関する新し治験が報告されている。一つはHHT mouse にVEGFを打ち込むと高率にAVMが発現することが報告されている。また、他の実験ではHHT mouseの皮膚に傷をつけるとその部位にAVMが発生することを報告されており、AVFが形成されやすい状況下でさらにもう一つのangiogenic stimuliが加わると高率にAVFが発現することが示されている(two hit theory)。今回の我々の症例でも静脈圧亢進という血管新生が惹起される病態下に脳梗塞というもう一つのangiogenic stimuli (逆もありうる)が加わったためにpial AVFが発生したと考えている。また、UCSFで行ったラットのモデルで

鼻にA V Fが好発した原因として飼育中にケージ内で鼻に外傷を受けていた可能性も考えられる。

Two hit theoryの可能性について症例を提示し、考察を加え報告したい。

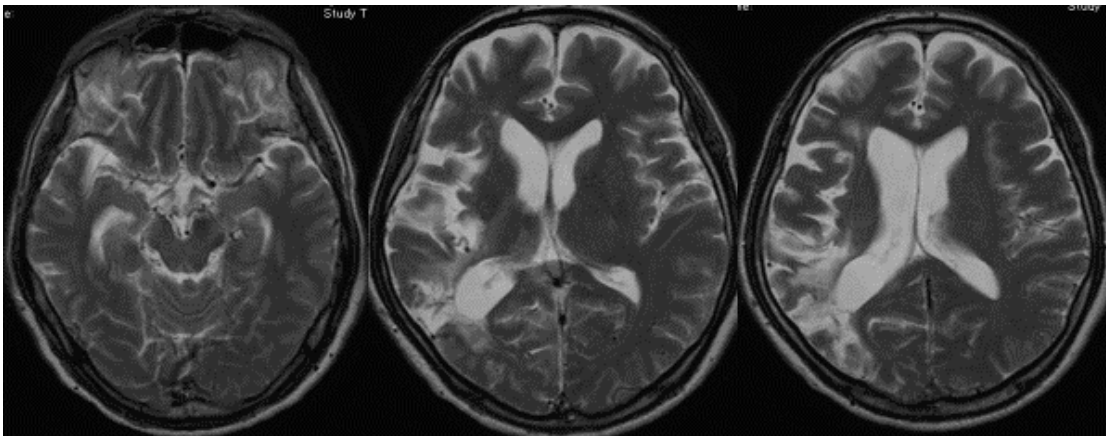


図1 : July 27/2010

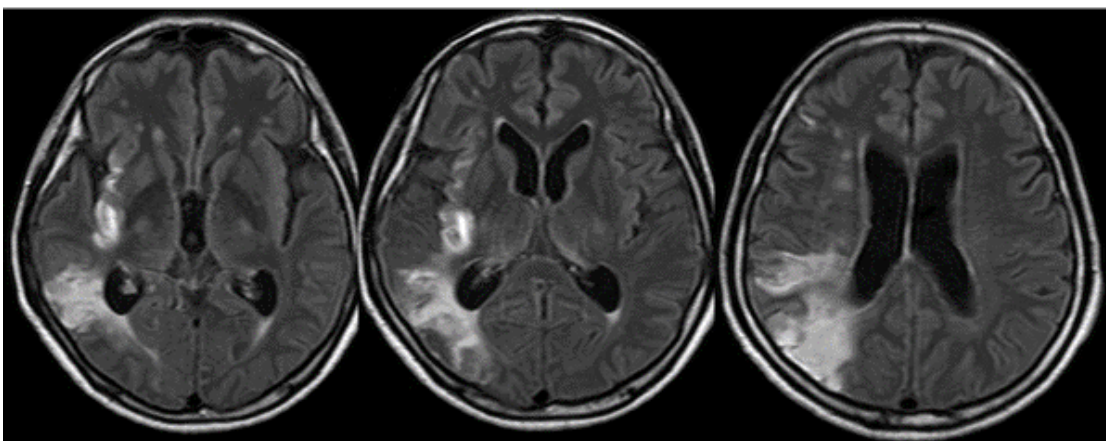
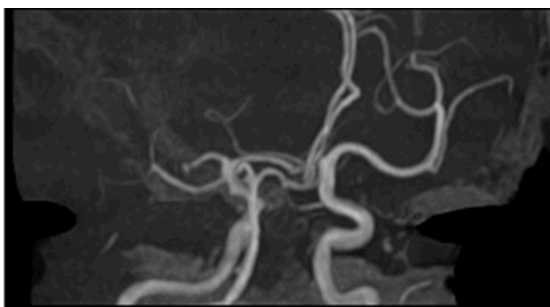


図2 : May 24/2011

7/27/2010



5/24/2011

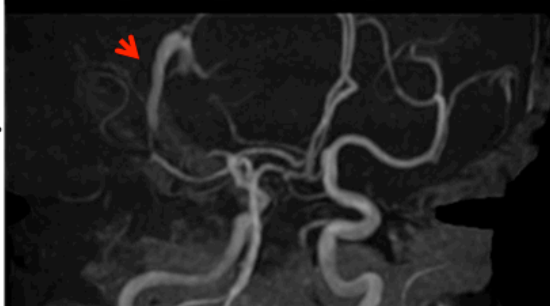
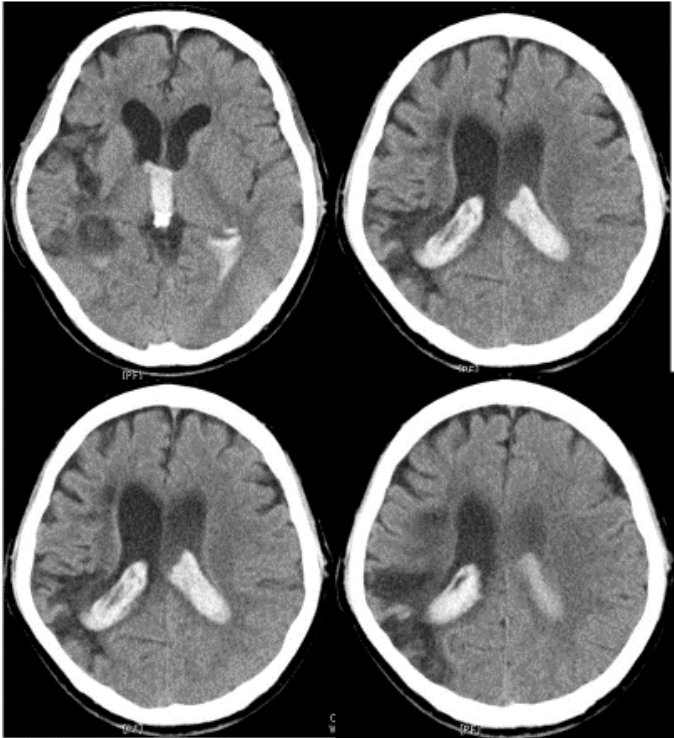
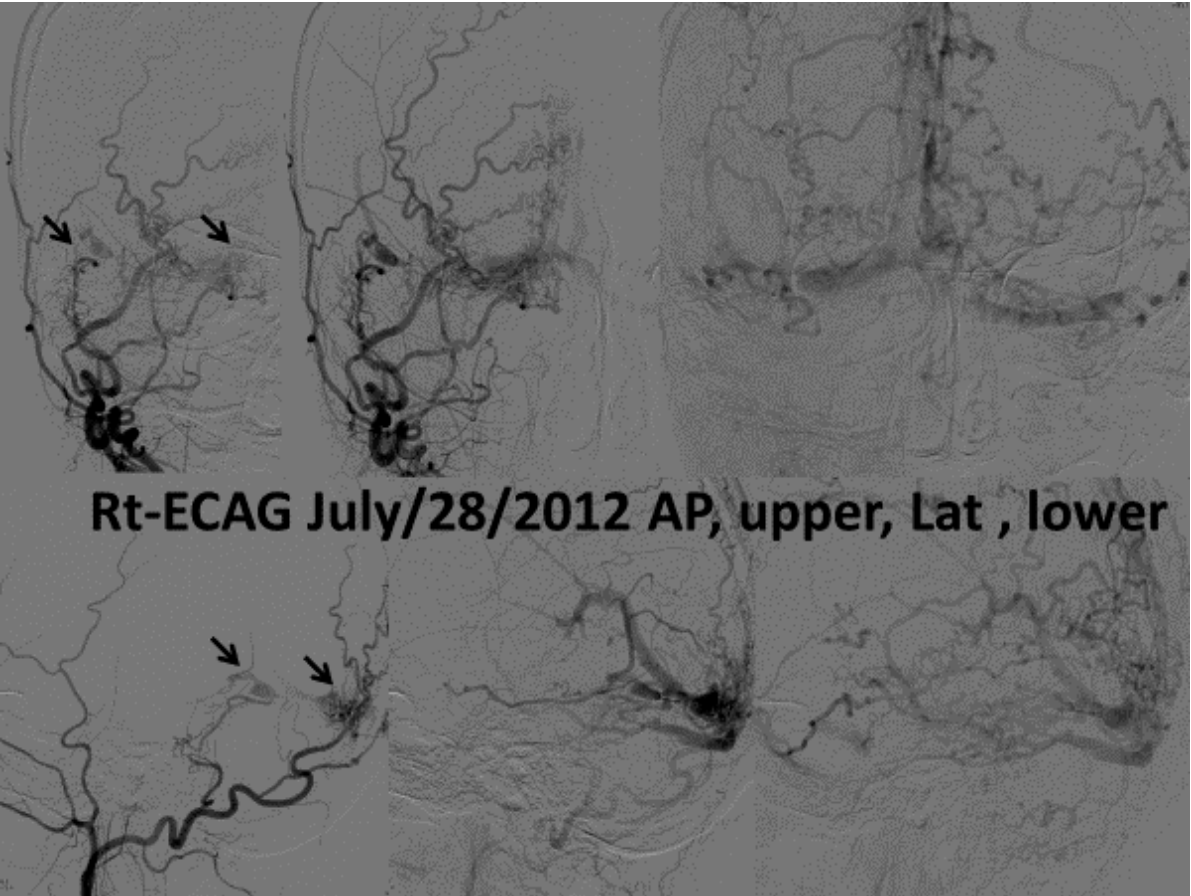


図3

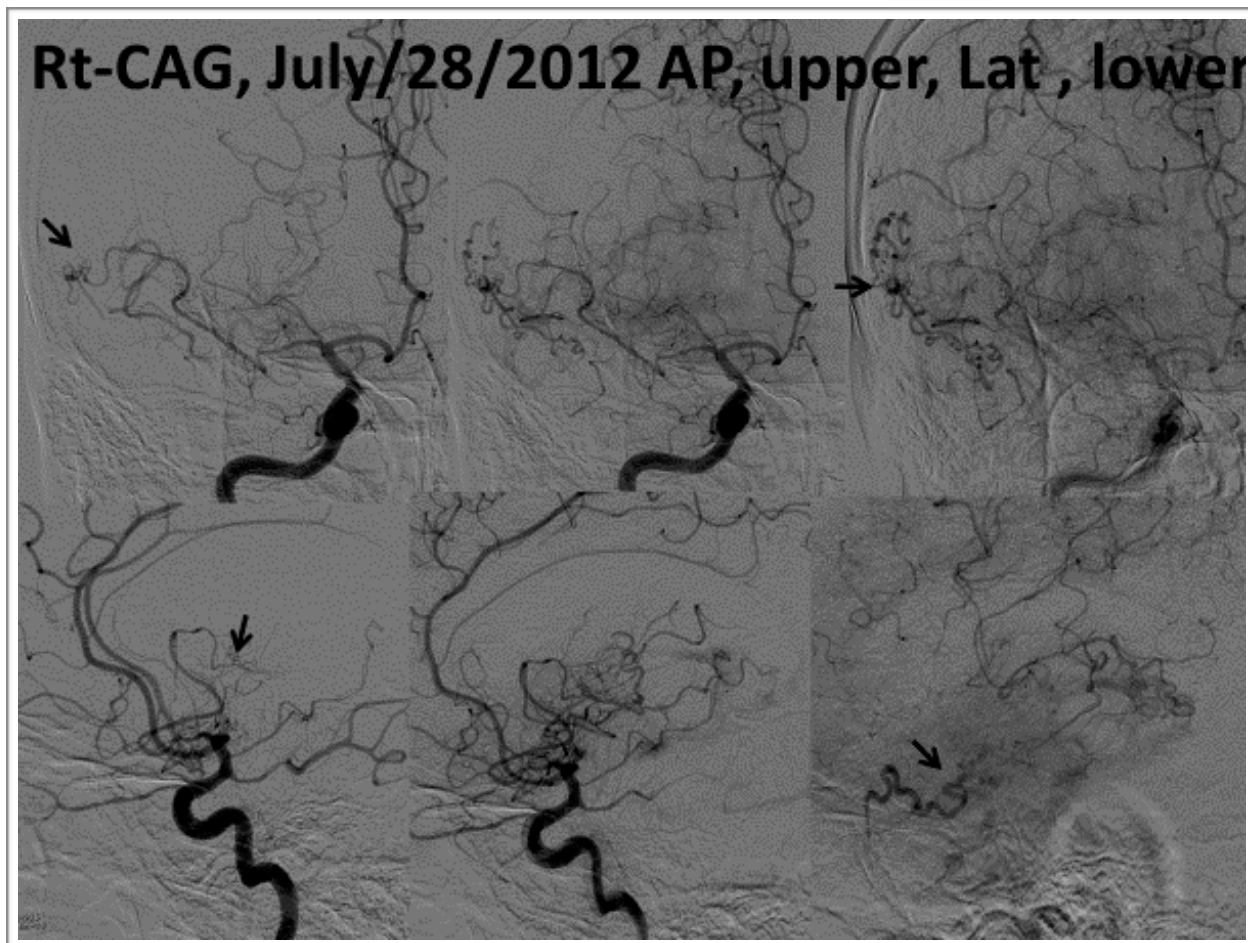
7/28 2012
severe headache
convulsion



⊗ 4



⊗ 5



☒ 6

References

1. Walker EJ. Et al.: Arteriovenous malformation in the adult mouse brain resembling the human disease. *Ann Neurol* 954-962,2011
2. Park SO et al .: Real-time imaging of de novo arteriovenous malformation in a mouse model of HHT. *J Clin invest*, 2009;119:3487