

小児脳fistulous malformationとそれに伴う dural shuntingの発生 Fistulous malformation of the pediatric brain and development of dural shunting

新見康成 Yasunari Niimi

ルーズベルト病院 血管内治療科
Center for Endovascular Surgery, Roosevelt Hospital

Key words: pediatric, brain AVM, embolization

若年小児脳の血管奇形の最大の特徴は、high flow arteriovenous fistula (AVF) が多いことであり、代表的な疾患はVein of Galen Aneurysmal Malformation (VGAM)と、pial arteriovenous fistula (PAVF)である。これらのhigh flow AVFの存在と、発達途上にある小児の解剖生理学的特長が合わさって、そこからさまざまな特徴的な画像所見や臨床症状が発現する。そのうちのひとつに、硬膜動静脈シャントの形成がある。これは、治療をしないで自然経過として起こることもあるし、staged embolization による治療中、あるいは病変の完全閉塞による治療終了後にも起こることがある。今回は、まず、疾患概念について概説した後、この現象にフォーカスを置いて、小児の脳動静脈シャントについて考察することにする。

VGAM

VGAMは、脈絡叢に關与する動静脈奇形で、choroid fissureのくも膜下腔に存在する。脈絡叢は、脳に先駆けて動脈系と静脈系が確立され、その還流静脈はmedian vein of prosencephalon と呼ばれるvein of Galenの前駆体で、胎生21-23mm(6週)と50mm(11週)の間に存在する。VGAMはこの静脈を還流静脈としているので、その形成は他の脳動静脈奇形よりも早いこの時期に起こるものと考えられる。栄養動脈は、本来脈絡叢の動脈である、両側の前大脳動脈と前および後脈絡叢動脈がメインで、同時期に形成されるquadrigeminal arteryが關与することもよくある。副次的には、thalamo-perforating arteryや他のtranscerebral arteryからのfeederや、superior cerebellar arteryなどから出るdural branchが、veno-dural junctionのvasa vasorumを介してVGAMを栄養するのが認められる場合もある。また、前交通動脈やHeubner arteryからのperforatorがinterventricular foramenの部分でfistula を形成する場合もある。

VGAMは、choroidal typeとmural typeの二つのタイプに分けられる。Mural typeでは拡張したmedian prosencephalic veinの静脈壁にひとつないし数個のfistulaが存在し、choroidal typeでは動脈のnetworkを介して拡張したmedian prosencephalic veinに多数のfistulaを形成する。Mural typeは乳児期にhydrovenous disorderで発症しやすく、choroidal typeは新生児期に重篤な心不全で発症しやすいという特徴があるが、両者の中間型のものも存在する。

VGAMの還流静脈は、本来他の正常脳静脈との連絡がない。ただしchoroidal veinは本来median prosencephalic veinに還流する静脈であるため、その還流形態を維持する場合もあり、その場合はVGAMがchoroidal veinを介してmedian prosencephalic veinに還流する場合もある。また、median prosencephalic veinがchoroidal veinを介してstriate veinと連絡し、この静脈がさらにmedial pontomesencephalic veinと連絡するため、この経路を介しての逆行性静脈還流が見られる場合もある。この場合は経静脈的アプローチによる拡張静脈の閉塞は出血や静脈性梗塞の原因となるため禁忌である。典型的なVGAMの場合、internal cerebral veinが発達しておらず、深部還流静脈としてのガレン大静脈も存在しないので、脳深部の静脈還流は他の側副流出路を介して還流される。その中でもっとも頻度の高い静脈はthalamic vein からlateral mesencephalic veinに還流するもので、側面像でイプシロン形に見えるのが特徴である。

Vein of Galenが拡張する頭蓋内動静脈奇形で、拡張静脈と脳の正常還流静脈の交通があるもの

を、Vein of Galen Aneurysmal Dilatation (VGAD) として区別する意見が一般的に受け入れられている。これに関して、動静脈シャントがchoroid fissureの外にある場合は、その区別が容易であるが、choroid fissureの中にある場合には、その区別がはっきりしない場合も多く、我々は、choroid fissureの中にある動静脈シャントはすべてひとつのカテゴリーに入れるべきだとの意見を持っている。

Pial AVF

Pial AVFは、脳表のsubpial spaceに存在する動静脈瘻で、VGAMよりも年長児から若年成人にかけて発症することが多い。Single hole fistulaから複数の静脈に対する複雑なmultiple fistulaを形成するものまで、多岐にわたる。この疾患を診断した場合には、hereditary hemorrhagic telangiectasia (HHT)の合併の有無を検討する必要がある。HHTは、小児例では、pial fistulaを合併するものが多く、年長児や成人例ではナイダスタイプのAVMを合併することが多い。VGAMと同様に、high flow fistulaの存在による心不全やhydrovenous disorderによる症状を出しうるが、VGAMがくも膜下腔にあるのに対して、pial AVFはsubpial spaceに存在するため、脳局所の静脈圧亢進による出血や痙攣などの症状を出しやすい特徴がある。

臨床症状

新生児期には、VGAMのchoroidal typeがhigh output cardiac failureで発症することが最も多い。Pial AVFも稀に発症し、痙攣や出血などの局所症状が多いとの記載もあるが、著者の経験では、extensiveなpial AVFが心不全で発症することのほうが多い。ただし、pial AVFでは痙攣を合併することもよくあるが、VGAMでは稀である。新生児で心不全が起こりやすい理由としては、出生時に低血管抵抗の胎盤の消失などの大きな循環動態の変化が起こること、cardiac reserveが少なく交感神経による代償能が未発達であること、もともと頻脈で心臓の拡張期に依存する冠動脈血流量が維持しにくいことなど複数の要因がある。

静脈還流路の狭窄によって心臓がprotectされていたり、シャント量が比較的少なければ、少し遅れてhydrovenous disorderが発症する。症状は初期には脳室拡大のないmacrocrania、進行すると脳圧亢進を伴う真の水頭症を呈し、脳内石灰化や精神発育遅延がおこる。Mural typeのVGAMによく見られるが、choroidal typeやpial AVFでも起こる。Pial AVFでは、局所の静脈圧亢進による局所的な虚血による痙攣、出血、局所神経症状などもよく起こる。

Hydrovenous disorderのおこる背景は、新生児、乳児期にはsylvian veinと海綿静脈洞との連絡がなく、脳の静脈還流が静脈洞交会に集中することや、パッチーニ小体の発達が不十分で髄液の吸収が脳室から脳表へむけてのmedullary veinを介して行われることにある。ここにhigh flow AVFが存在すると、上矢状静脈洞の圧亢進により脳室から脳表への圧勾配が減少して髄液の吸収障害が起こる。さらに、肺高血圧、頸静脈球の狭窄や閉塞、頭蓋縫合の閉鎖がおこると症状がさらに悪化し、頭皮下静脈やリンパ管へのcollateralの発達により頭蓋骨板間層の拡大がおこる。後頭蓋窩ではtonsillar prolapseを呈する。この過程で、sylvian veinが海綿静脈洞と連絡して、脳静脈還流の側副路が形成されれば、顔面静脈が拡張する代わりに脳静脈圧亢進症状の改善や進行の停止が期待できる。静脈圧亢進が改善されないと、脳血流が低下して、白質を中心とした急速な脳実質の破壊が起こり、脳圧亢進を伴わない脳のびまん性の萎縮と脳室拡大がおこり、これはmelting brain syndromeと呼ばれる。通常、新生児から早期乳児期に起こり、VGAM, pial AVM, dural sinus malformationを含めたすべてのAV shunt疾患で起こりうる。年長児になると、VGAMは減ってpial AVFによる脳局所症状の頻度が多くなる。

小児のHigh flow AVFの特徴

小児のAVシャント疾患の特徴のひとつは、embryonic sinusの残存である。これは、high flow AVFの存在により、拡張したembryonic sinusにhigh flowが維持されることに関係すると思われる。VGAMにおけるmedian vein of prosencephalyそのものが、high flow AVFの存在によるembryonic veinの残存である。Embryonic falicine sinusの残存はVGAMでよく知られているが、これは、VGAMに限られたものでなく、若年小児の硬膜内AVシャント疾患ではどれにも高頻度に見られる。いわゆる

embryonic falcine sinusとstraight sinusが両方存在する場合もある。また、典型的なembryonic falcine sinusは上矢状静脈洞のうしろ三分の一の部分に流入するが、この部分は最初にPaccionian granuleが発達する部分と言われている。実際の症例では、上矢状静脈洞のうしろ三分の一よりも後方で、torculaに近く流入するembryonic falcine sinusとstraight sinusの中間的なものもよくある。また、occipital sinus や marginal sinus などのembryonic falcine sinus以外のembryonic sinusの残存もよく見られる。

経過中にdural sinusの狭窄や閉塞が起こりやすいことは、小児のシャント疾患の重要な特徴である。これは、小児の頭蓋内シャント疾患いずれにも起こる。自然経過として起こる場合もあるし、治療経過中に起こる場合もある。Lasjauniasらは、high flow AV shuntが存在すると、通常は生後数ヶ月でおこるjugular bulbの成熟が阻害され、また、occipital sinusやmarginal sinusなどのembryonic sinus が残存すると、torculaの血流がこれらのembryonic sinusに向かうためにsigmoid sinus の成熟が阻害されると推測している。そして、embryonic sinusが最終的に閉塞すると、未発達なsigmoid sinusとjugular bulbも閉塞することがある。この機序として、high flow AV shuntによる静脈洞のhigh flow angiopathyやmacrocraniaによる頭蓋底の成熟異常などの可能性が挙げられているが詳細はわかっていない。治療過程でdural sinusの血栓化が起こる場合は、上記のようなunderlying conditionに加えて、急激なhemodynamic changeが引き金になると考えられ、時に広範なdural sinusの血栓化が起こることがある。症状は、けいれん重積、局所神経症状、意識障害など重篤な場合もあるが、急性期を乗り越えたと、比較的回復がよいのも小児の特徴で、これは小児の脳静脈および脳自体の可塑性が極めて高いことによる。

後天的な動静脈シャントを形成しやすいのも小児のhigh flow AVFの特徴で、VGAM やpial fistulaなどにdural shuntが発生することがよくある。また、VGAMやpial AVFなどを部分閉塞した際に、豊富なcollateralが発達することも小児のAVシャント疾患の特徴で、これはpial artery からできることも、dural arteryからできることもある。これらは、シャント部位を閉塞することにより、消退する傾向がある。ただし、feederのproximal occlusionの後に発達するcollateral feederは非常に広範になる場合もあり、その場合、AVFのlocalizationが困難になったり、メインのシャント部位へのアクセスが難しくなったりするため、feederのproximal occlusionは極力さけるべきである。

治療方針

この種の脳動静脈奇形に対しては、経動脈的塞栓術が第一選択の治療法である。内科的、外科的および放射線治療は血管内治療の補助的な役割を果たす。治療のゴールは患者の年齢、症状、病変の種類によって個別に設定されなければならない。正しく設定された治療ゴールを持って、経験を積んだチームが治療にあたれば、良好な治療結果が得られる。

長期的な治療ゴールは病変の完全閉塞と患児の正常な発育であるが、短期的な治療ゴールは患者の年齢によって異なる。

新生児の場合は重篤な心不全からの回復が最重要課題であり、それ以外の状態が新生児期に治療適応となることは少ない。状態が安定していて生後5,6ヶ月まで治療が延期できれば、治療の安全性が格段に高くなる。すでに重篤な脳器質障害がある場合は治療適応からはずされる。これらの患児は心腎機能が低下していて大量の水分や造影剤の負荷に耐えられないので、必ずしも治癒をめざさず、最小量の造影剤で最大の治療効果をあげるべく工夫が必要である。

乳児期、小児期の短期治療ゴールは、静脈圧の低下と正常の発育を維持することにあるが、同時に病変の完全閉塞を目指せることが多い。フォローアップ中に急速に頭囲が拡大する場合、MRI上脳圧亢進が疑われる場合、発育遅延が明らかになった場合には早急に血管内治療を行うことによりシャント手術を回避できることが多い。このような患児に対するシャント手術は、vein of Galenの拡大、痙攣、出血、slit ventricle, 感染などの合併症が多くできるだけ避けるべきである。静脈圧亢進による脳局所症状、出血、痙攣などが発症した場合には緊急治療の適応となる。

血管内治療

術前MRIは病変の診断と脳実質の変化、水頭症の評価などに有用である。年少児では、治療のためのfemoral artery温存のため、脳血管撮影は同じセッティングで血管内治療を行う場合にのみ施行し、診断

目的のみでは行うべきではない。新生児では造影剤の量が限られているので、MRIで最大の栄養血管を同定し、その血管にアクセスするために必要な一側の内頸動脈または椎骨動脈のみの血管撮影を行い、そのあと直ちに血管内塞栓術を施行する。経静脈的塞栓術は、術後出血の頻度が経動脈的塞栓術よりも高いので、我々は、小さな残存病変に対して完全閉塞を狙う場合のみ考慮している。

経動脈的塞栓術は大腿動脈に4Frのシースを挿入して、4Frのガイディングカテーテルを用いて行うのが一般的である。マイクロカテーテルはフローガイドのもの、塞栓物質はN butyl cyanoacrylate (NBCA)を第一選択としている。High flow fistulaを閉塞する際には、我々は高濃度のNBCAを全身低血圧下に注入している。Mural typeのVGAMでは一回の治療で完全閉塞が得られる場合が多いし、わずかにfistulaが残存していてもフォローアップのMRIで還流静脈が完全に血栓化して縮小していることがよくある。Choroidal typeのVGAMやpial AVMでは、血管構築が複雑なことが多く、何セッションかに分けてstaged embolizationを行うことが多い。

High flow AVFに伴う dural shuntingの発生

前述のように、high flow AVFの存在に伴ってdural shuntが発生されることは、比較的よく経験される現象であるが、その文献的報告はほとんどない。そこで我々の過去の症例についてretrospectiveに検討を行ってみた。発生のメカニズムはVEGFをはじめとするangiogenetic factorを介したsprouting angiogenesis (splitting angiogenesisを含む) とnon-sprouting angiogenesis (collateralization) の2種類が考えられる。

VGAMに伴う dural shuntingの発生

2002年5月から2011年12月までの間に、当科で治療目的で血管撮影を行ったVOG症例のうち、初回の血管撮影でdural shuntが認められるか、そうでなければ治療前の血管撮影とそれから3ヶ月以上離れたフォローアップの血管撮影の検討が可能な71例を対象とした。このうち27例(38%)で33個のdural AV shuntingが確認された。その部位内訳は、VOG 23, Torcula 5, Transverse-sigmoid sinus (TSS) 3, Superior sagittal sinus (SSS) 1, frontal tip 1であった。VGAMに対するdural feederは初回の血管撮影で7例に認められ、これらは比較的年長児に多い傾向があった。VGAMのetiologyから考えるとこれらのdural feederは、high flow AVFによるsump effectのためにnon-sprouting angiogenesisによって二次的に発生したものと考えられる。Staged embolization中に発生したVGAMへのdural feederは20例で認められた。これは、embolizationによって拡張静脈が部分的に血栓化したことによるsprouting angiogenesis、high flow AVFによるsump effectのためのnon-sprouting angiogenesis, proximal feeder occlusionのためのcollateral形成によるnon-sprouting angiogenesisがetiologyとして考えられた。複数の要因が関与している場合も多いと考えられ、血管撮影所見からetiologyを推定することは多くの場合困難であった。これらのdural feederに対する治療に関しては、塞栓術によって閉塞したものもあり、VGAMのfistula siteをpial feederから塞栓することにより、退縮したものもあった。Frontal tipのdural shuntは、新生児の初回の血管撮影でVGAMに合併しているのが認められたもので、そのetiologyは不明であった。それ以外のVOG以外のdural shuntは、staged embolizationの経過中に発生したものでSSSの1例を除いてすべて、sinusの部分的または完全血栓化に伴っており、sprouting angiogenesisによって発生したものと考えられた。これらのdural shuntの発生によって新たな症状が発生した症例はなかったが、venous hypertensionの悪化を防ぐために可能な限り塞栓術によって閉塞した。

Pial AVFに伴う dural shuntingの発生

2005年10月から2011年8月までの間に、当科で治療目的で血管撮影を行ったpial AVF症例15例について検討した。そのうち5例(33%)で合計9個のdural shuntingの発生が認められた。Pial AVFと同部位へのdural shuntingは、5例全例に認められ、そのうち初回の血管撮影から存在した1例と、staged embolizationの経過中に発生した4例のうちの1例はsump effectのためにnon-sprouting angiogenesisによって発生したものと考えられた。その他の1例は、parasagittal pial AVFの完全閉塞後に血栓化した還流静脈の部分に発生し、新たな還流静脈によってSSSに連絡しており、sprouting angiogenesisが主な機

序と考えられた。残りの2例は、non-sprouting angiogenesisによるcollateralizationを主な機序とすると考えられたが、還流静脈の部分的血栓化や、pial arteryからの広範なangiogenesisを伴うものもあり、sprouting angiogenesisの介在する可能性もあると思われた。Pial AVFとは離れた部分へのdural shuntingの発生は、2例に4個認められた。1例では初回の血管撮影で、閉塞した両側のtransverse/sigmoid junctionに1個ずつ、部分閉塞したtorculaに1個の合計3個のdural shuntingが認められ、もう1例では、両側のtransverse sinusが閉塞した後にSSSに発生しており、血栓形成や静脈圧亢進に伴うsprouting angiogenesisが主な機序と考えられた。

考察

VGAMでもpial AVFでもdural shuntingの発生のメカニズムは同じで、大きくsprouting angiogenesisとnon-sprouting angiogenesisに分けられる。Sprouting angiogenesisはVEGFをはじめとするangiogenic factorを介して既存血管が伸びていくもので、angiogenic factorの放出因子としては、局所の静脈高血圧、血栓形成、シェアストレスの亢進、内皮虚血、炎症などがあり、いずれもhigh flow AVFの存在する小児の硬膜静脈洞内に生理的に存在するか、あるいは塞栓術の結果起こりうるファクターである。

硬膜からのシャントあるいは栄養血管が発生する要因としては、硬膜内面に豊富なcapillary networkが血管の供給源として存在することと、硬膜下腔は生理的にはほとんどスペースがなく、約200 Åのgranular materialを介しても膜と硬膜が接しているという、血管供給源（硬膜）とターゲット（静脈洞やくも膜下腔の静脈）との距離的近接性があげられる。それにsprouting angiogenesisやnon-sprouting angiogenesisのtriggering factorが加わることによって硬膜からのシャントが形成されるものと考えられる。特にVOGはテントとfalxによって3方を硬膜に囲まれているので、解剖学的に硬膜からの栄養血管が到達しやすい環境にあると言える。

また、静脈や静脈洞の血栓症に伴う、sprouting angiogenesisが関与すると思われるdural shuntingは、一過性で多発する傾向があることから、angiogenic factorの放出量やそれに対する反応性には個体差があるものと考えられる。

まとめ

以上のように、小児の脳血管奇形は、high flow AVFを形成することを最大の特徴として、それに発達段階にある脳や心臓の生理学的特異性が加わってさまざまな形態学的あるいは臨床的な特徴が発現するものと考えられる。Dural AV shuntの発生もそのような機序のひとつの表現型として考察してみると興味深い。以下に小児のhigh flow AVFにおけるdural shunt発生のメカニズムについての考察をダイアグラムで示しておく。

