

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2021

課題番号：18K16580

研究課題名(和文) 海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻と下垂体ホルモンとの因果関係に関する研究

研究課題名(英文) Sexual hormone concentration measurement in intracranial dural arteriovenous fistulas

研究代表者

西堀 正洋(Nishihori, Masahiro)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：90777575

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：硬膜動静脈瘻は稀な頭蓋内シャント疾患で頭蓋内の種々の部位に発生するが、部位ごとに男女差を認める。海綿静脈洞(CS)部は他部位に比べ女性が2倍以上男性よりも生じやすい。外傷や炎症など複合的な成因が考えられているが、海綿静脈洞部は脳下垂体と接しており性ホルモンの影響が存在すると推察した。25例に対して血液サンプルを部位別に性ホルモン濃度を測定した。E2とLHは、内頸静脈部と末梢部の間に有意差があった。E2はCS群と横静脈洞部(TS)群でも有意差があった。CS群では内頸静脈部は末梢血より有意に高値であった。LHについては、女性では内頸静脈での採血が末梢と比べて全体的に有意に増加していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は探索的研究である。性ホルモンが海綿静脈洞(CS)内、内頸静脈、末梢でどれほどの違いがあるかということに加えて、性差並びに部位による違いを確認した。EstradiolとLHは、内頸静脈部と末梢部の間に有意差があった。EstradiolはCS群と横静脈洞部(TS)群でも有意差があった。CS群では内頸静脈部は末梢血より有意に高値であった。LHについては、女性では内頸静脈での採血が末梢と比べて全体的に有意に増加していた。FSHならびにProgesteroneでは有意差は認めなかった。本研究結果を踏まえて、さらに硬膜動静脈瘻の成因についての研究を進めていきたいと考えている。

研究成果の概要(英文)：Dural arteriovenous fistula is a rare intracranial shunt disease that occurs at various intracranial sites, with differences between men and women at each location. The cavernous sinus (CS) is more than twice as likely to be involved in women than in men. Although trauma, inflammation, and other factors are contributing factors, the cavernous sinus is in contact with the pituitary gland. It is thought to be affected by sex hormones. Blood samples were collected from 25 patients, and sex hormone levels were measured at each site. There were significant differences in E2 and LH between the internal jugular vein and peripheral areas. E2 was also significantly different between the CS and transverse sinus (TS) groups. The internal jugular vein area was significantly higher than the peripheral blood in the CS group. For LH, there was an overall significant increase in blood drawn in the internal jugular vein compared to peripheral in women.

研究分野：脳血管障害、脳血管内治療

キーワード：海綿静脈洞 硬膜動静脈瘻 性ホルモン 海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻 下垂体ホルモン 性差

1. 研究開始当初の背景

硬膜動静脈瘻(DAVF)は後天的に生じる稀な頭蓋内シャント疾患であり、場合によって致命的になりうる脳卒中を引き起こす脳血管障害の一つである。未だに十分に成因は解明されていない。外傷、骨折、手術などの後に生じることがあり、関連する因子では VEGF や PDGF、静脈狭窄や閉塞なども関わるとされている。

1999年に倉田らが26名の海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻(CS-DAVF)の患者に対して末梢採血により女性ホルモンを測定し、動脈硬化因子を同時に調査した研究(Neurol Res; 1999 Oct;21(7):631-9)がある。これによると末梢血液中のエストラジオール濃度に注目し、CS-DAVF患者の多く(閉経前もしくは閉経後5年以内)はコントロール群に比較して低いことが判明した。他にもエストロゲンと静脈血栓症の関連を示す報告や、アンドロゲンと線維素溶解能活性と関連も示されており、性ホルモンと血液凝固の関与はある程度判明している。類似の研究については近年報告がなく独自性を有すると思われた。

2. 研究の目的

発生部位は頭蓋内の種々の部位があるが、日本における全国調査の結果より、海綿静脈洞部は他の部位に比して2倍以上女性に多く、最も海綿静脈洞部(CS)が多い部位である。その発生には多くの複合的因子が関与するが、海綿静脈洞部は脳下垂体に接している静脈洞であり、ここを経由して下垂体ホルモンが血中に分泌されているため、性差を考慮すると、少なからず性ホルモンの影響があると推察される。その関連を明確に示唆する研究や論文は極めて少ない。そのため、本部位における発生要因として下垂体ホルモン、特に性ホルモンと周辺因子につき研究を行うことが、将来的に難易度の高い本疾患の治療に手術以外の薬物療法などの開発に寄与できると考えた。

3. 研究の方法

DAVF患者に保険診療となる血管内治療を行う際に、動脈及び静脈内にシース並びにカテーテルを留置する。その際に少量の血液を採取し、LH/FSHを始めとする下垂体ホルモン(LH,FSH,PRL)並びに性ホルモンであるE2、プロゲステロン、テストステロン、アルドステロンをELISA法で測定を行った。血液採取は末梢、頸静脈、罹患静脈洞内で行った。病歴、現在および過去の服薬歴、妊娠分娩歴、ホルモン療法、アルコール摂取や喫煙歴などはアンケートを用いて情報収集した。さらに、身長や体重などの患者の基本データは、医療記録から抽出した。統計学的手法を用いてCS-DAVF患者に特異的に有意であった項目を評価する。統計解析についてはノンパラメトリックのWilcoxon signed-rank testを用い、各部位における血中濃度の差を評価した。P値<0.05を統計的有意とした。

4. 研究成果

2019年7月から2021年2月の間に、当科で血管内治療をおこなった海綿静脈洞部硬膜動静脈瘻(CS-DAVF)および横静脈洞部硬膜動静脈瘻(TS-DAVF)症例は合計25例であった。うち同意を取得し静脈内から血液サンプリングを行い解析し得た19例について解析を行った。

表1は患者の臨床的背景を示す。平均年齢69.4歳、女性症例(10例、52.6%)はすべて閉経後であり、全体ではBMI25未満(15例、79%)が多くを占めた。罹患静脈洞は12例がCS(63.15%)、7例がTS(36.84%)で、治療法は経静脈的塞栓術(TVE,17例,89.47%)が最も多く、次いで経動脈的塞栓術(TAE,1例,5.26%)、TAEとTVE併用(1例,5.26%)であった。臨床症状は眼球運動麻痺と耳鳴りが多く認められた。入院時Modified Rankin Scale(mRS)スコアは多くがmRS1(15例,79%)であり全身状態が不良な重症症例は含まれなかった。経口避妊薬によるホルモン療法やホルモン補充療法の既往のある症例はなかった。

表2は、CSとTSの症例の特徴を比較したものである。

CS-DAVF12例(男性3,女性9)、TS-DAVF7例(38.64%,男性6,女性1)が本研究に含まれた。アルコール常用摂取はいずれの群でも半数以上であった(CS7例(58.3%)、TS4例(57.1%))。ほとんどの症例が非喫煙者または1年以上前に禁煙していた。女性のうち妊娠年齢はほとんどが25歳未満(7例、87.5%)で、25歳以上36歳未満はCSとTSでそれぞれ1例のみであった。

ホルモン濃度の中央値とその四分位範囲(IQR)を表3に示す。各種ホルモンについて、超選択

の静脈サンプリングを末梢血、内頸静脈、罹患静脈洞内で行った。手技上の問題点はなかった。

末梢のエストラジオール濃度は8.6pg/mLで、内頸静脈(JB)と罹患静脈洞内はそれぞれ6.93pg/mLと7.82pg/mLであった。Wilcoxon matched-pairs signed-rank test を行い、血中濃度差を比較した。全体として、エストラジオール(JB=7.3pg/mL, 末梢=10.8pg/mL, $p<0.01$)とLH(JB=8mIU/ml, 末梢=5mIU/ml, $p<0.01$)は頸静脈と末梢血の間に有意な濃度差があることが確認された。

CS-DAVF/T-DAVFの部位別に層別化すると、エストラジオールの濃度差はCS(JB=9.5pg/mL, 末梢=11.7pg/mL, $p=0.05$)、TS(JB=6.8pg/mL, 末梢=3.6pg/mL, $p=0.04$)。しかし、CS-DAVFでは内頸静脈内の局所的増加が有意に認められた(JB=4mIU/ml, 末梢=2.5mIU/ml, $p=0.01$)。

プロゲステロンおよびFSHは、各サンプル部位および層間で有意な差は認められなかった。

今回の研究では解析し得たサンプル数が比較的小さいためサブグループ解析を行っていない。今後は、更に女性のCS/TS-DAVF患者においてエストラジオールとLHの末梢血や内頸静脈内での血中濃度の差が有意であることを確認する必要がある。また男女での正常値が異なることなどを踏まえて更に解析を続けていく予定である。

Characteristic	Value	%
Age at sampling, mean ± SD, yr	69.37± 8.86	
Female Sex, no (%)	10	52.63
Menopause	10	100
BMI		
<=22.5	9	47.37
>22.5-24.9	6	31.58
25-29.9	4	21.05
Location of affected sinus, no (%)		
CS	12	63.16
TS	7	36.84
Treatment, no (%)		
TVE	17	89.47
TAE	1	5.26
TVE+TAE	1	5.26
Spontaneous resolution, DSA only	0	0
Baseline mRS		
0	2	10.53
1	15	78.95
2	2	10.53
Clinical finding		
Trigeminal neuralgia	1	5.26
CN3 paresis (ocular motor paresis)	11	57.89
external ocular sign (Exophthalmus)	13	68.42
Tinnitus	9	47.37
Stroke	1	5.26

Characteristic	CS	%	TS	%	P value	P value
Sex						
Female, no (%)	9	75.00	1	14.29	0.011	0.02
Male, no (%)	3	25.00	6	85.71		
Alcohol Intake						
Drinker	7	58.33	4	57.14	0.96	1
Never or Quit	5	41.67	3	42.86		
Smoker						
Current	1	8.33	0	0	0.433	1
Never or Quit	11	91.67	7	100 N.E		
Age group						
Age <59 y.o.	0	0.00	2	28.57	0.05	0.123
Age ≥60 y.o.	12	100.00	5	71.43 N.E.		
Pregnancy age						
<=25 y.o	7	87.50	0	0	0.047	0.222
<36 y.o.	1	12.50	1	100 N.E		

NE: not evaluated

Characteristic	Overall				CS				TS			
	n	Median	IQR	P value	n	Median	IQR	P value	n	Median	IQR	P value
ESTRADIOL (pg/mL)												
Peripheral	19	10.751	6.843	16.974	12	11.73	8.0685	18.503	7	6.843	4.631	13.691
Jugular bulb	18	7.2755	3.639	14.055	11	9.483	5.594	15.798	7	3.639	2.569	12.344
Sinus	19	8.687	5.701	16.174	12	10.809	6.33	18.006	7	7.123	5.316	15.274
PROGESTERONE (ng/mL)												
Peripheral	19	0.29	0.152	0.499	12	0.27	0.0795	0.381	7	0.323	0.173	1.2
Jugular bulb	19	0.22	0.001	0.406	12	0.1995	0.0005	0.3655	7	0.339	0.068	0.574
Sinus	19	0.244	0.125	0.541	12	0.1625	0.084	0.4335	7	0.352	0.244	0.858
FSH (mIU/mL)												
Peripheral	19	41	4	118	12	93	38.5	145	7	3	0.001	7
Jugular bulb	19	41	5	91	12	87	47	109.5	7	4	1	6
Sinus	19	38	2	116	12	75.5	37	147	7	2	0.001	7
LH (mIU/mL)												
Peripheral	19	5	2	9	12	4.5	2.5	8	7	5	0.001	9
Jugular bulb	19	8	2	10	12	8.5	4	9.5	7	6	1	14
Sinus	19	4	2	8	12	4.5	2.5	7	7	4	0.001	9

Wilcoxon matched-pairs signed-rank test

Characteristic	Overall				FEMALE				MALE			
	n	Median	IQR	P value	n	Median	IQR	P value	n	Median	IQR	P value
ESTRADIOL (pg/mL)												
Peripheral	19	10.751	6.843	16.974	10	8.567	7.426	16.974	9	13.351	6.843	16.804
Jugular bulb	18	7.2755	3.639	14.055	9	6.928	5.065	9.483	9	12.344	3.639	14.386
Sinus	19	8.687	5.701	16.174	10	7.47	5.701	12.931	9	15.274	5.751	19.838
PROGESTERONE (ng/mL)												
Peripheral	19	0.29	0.152	0.499	10	0.278	0.064	0.387	9	0.29	0.173	0.499
Jugular bulb	19	0.22	0.001	0.406	10	0.1265	-0.001	0.326	9	0.339	0.173	0.574
Sinus	19	0.244	0.125	0.541	10	0.1625	0.125	0.354	9	0.352	0.244	0.541
FSH (mIU/mL)												
Peripheral	19	41	4	118	10	112.5	62	152	9	4	1	22
Jugular bulb	19	41	5	91	10	89.5	69	114	9	5	3	6
Sinus	19	38	2	116	10	100	55	161	9	2	0.001	7
LH (mIU/mL)												
Peripheral	19	5	2	9	10	6.5	4	10	9	2	0.001	5
Jugular bulb	19	8	2	10	10	9	8	15	9	2	1	6
Sinus	19	4	2	8	10	6	4	9	9	2	1	4

Wilcoxon matched-pairs signed-rank test

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 西堀正洋
2. 発表標題 硬膜動静脈瘻患者における局所採血による性ホルモン濃度測定
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------