

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26462152

研究課題名(和文) 難治性硬膜動静脈瘻に対する新たな治療：ベバシズマブの治療効果の解明

研究課題名(英文) Novel treatment for refractory dural arteriovenous fistula: Therapeutic effect of bevacizumab

研究代表者

秋岡 直樹 (AKIOKA, Naoki)

富山大学・附属病院・助教

研究者番号：70422631

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：硬膜動静脈瘻の動物モデルを確立するために、0.2 mm以下の細径のスプリングコイルを作成して、マウスの総頸動脈に装着することで慢性脳虚血モデルを作成した。一ヶ月間にわたって大脳皮質における脳血流量の変化を、レーザー血流計を用いて測定した結果、マイクロコイル留置後に脳血流量は約35%に低下したが、30日後に約70%に回復した。組織学的には、海馬CA1領域の神経細胞に選択的脱落が生じること、脳梁白質のミエリンに変性が生じることを確認した。

研究成果の概要(英文)：To establish the animal model of dural arteriovenous fistula, mouse model of chronic cerebral ischemia was created by common carotid artery stenosis using external microcoils with inner diameter of 0.2 mm or less. The changes of cerebral blood flow in the cerebral cortex were measured by laser-Doppler flowmetry for 30 days after common carotid artery stenosis. The CBF values decreased to about 35% immediately after carotid stenosis, however, the CBF recovered to about 70% of baseline at 30 days. Histological analysis revealed selective detachment of neurons at the hippocampal CA1 region and myelin degeneration at the white matter of corpus callosum.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：脳血管障害学 硬膜動静脈瘻 ベバシズマブ

1. 研究開始当初の背景

(1) 硬膜動静脈瘻は、主に後天性に発生する硬膜動脈と硬膜静脈洞または脳皮質静脈との動静脈短絡であり、我々の行った本邦での全国調査¹では、年間発生率(検出率)にして10万人あたり0.29人という、稀な疾患である。全国調査863例中144例が頭蓋内出血、53例が静脈性梗塞、49例が慢性頭蓋内圧亢進状態で発症しており、重篤化する症例も多い。治療法としては、脳血管内治療による経動脈的・経静脈的塞栓術が主流であり、近年では画像診断技術・治療器具の進歩および脳神経外科医の本疾患に対する理解により、治療成績は向上している。しかし、多発性病変や静脈洞交会・上矢状静脈洞部等のそれ自体が正常脳循環に必須である部位に発生する硬膜動静脈瘻においては、血管内治療には限界があり根治が得られず、不良な経過をたどる症例も多く存在する。

(2) 硬膜動静脈瘻の病因に関しては依然不明な点が多いが、発症機転として静脈洞または脳静脈に閉塞・狭窄があり、その治癒過程として様々な血管遊走因子が働き、その結果として動静脈シャントが生じて病状を悪化させるものと推測されている。罹患静脈洞の摘出標本において、basic fibroblast growth factor [bFGF] と Vascular endothelial growth factor [VEGF] が多く発現していることが過去に報告されている。²

2. 研究の目的

本研究では、VEGF に対するモノクローナル抗体であるベバシズマブが、硬膜動静脈瘻の進行抑制に効果を有する可能性を考えた。ベバシズマブは悪性神経膠腫に対して2013年に国内保険認可が下りた薬剤である。また、他領域の悪性腫瘍にも用いられ、悪性腫瘍以外にも糖尿病性網膜症や加齢黄斑変性などの眼科疾患への応用も検討されており、適応の拡大がされつつある。ベバシズマブが硬膜動静脈瘻の進行抑制に働くことが証明され、臨床で使用できるようになれば、これまで治療困難であった硬膜動静脈瘻の治療に光明をもたらす可能性がある。

3. 研究の方法

(1) Herman JM らの報告した硬膜動静脈瘻

モデル³を参考に、ラットの片側外頸静脈を結紮・切離し、外頸動脈と外頸静脈を吻合させる。上矢状静脈洞～横静脈洞に血栓化が生じ、ヒトの硬膜動静脈瘻に似たモデルが作成できる。

(2) 硬膜動静脈瘻モデルラットに、以下のごとく薬剤を投与する。

a) 静脈投与での検討

ベバシズマブ群：ベバシズマブ10mg/kgを静脈注射する。

コントロール群：生理食塩水を静脈注射する。

薬剤投与後14日後に罹患静脈洞を摘出し、連続切片のHE染色、VEGF免疫染色を行う。

(3) 罹患静脈洞付近へのベバシズマブ少量局所投与が有効であるかを検証する。

硬膜動静脈瘻モデルラットに全身麻酔をかける。静脈洞付近に皮膚小切開を置き、ドリルで頭蓋骨に小孔を設けて硬膜を一部露出させ、皮膚を縫合し閉創する。その上で、ベバシズマブ群：ベバシズマブ1.25～2.5mg/kgを罹患静脈洞付近の皮下(=硬膜外)に局所注射する。

コントロール群：生理食塩水を同部位に局所注射する。

14日後に罹患静脈洞を摘出し、連続切片のHE染色、VEGF免疫染色を行う。

4. 研究成果

(1) 硬膜動静脈瘻の病態を解明する第一ステップとして、横-S状静脈洞硬膜動静脈瘻を有する患者における静脈洞の逆行性パターンと臨床症状との相関を多変量解析にて検討した。42症例に対して検討を行った。aggressive featureを呈した症例は22例(52%)であり、その臨床症状(重複含む)は、頭蓋内出血10例(脳内出血:8, くも膜下出血:2)、静脈性梗塞7例、進行する認知機能障害9例、運動失調10例、頭蓋内圧亢進に伴う視力障害が4例であった。DSA所見(重複含む)は、isolated sinusが15例、上矢状静脈洞への逆行性還流が12例、直静脈洞への逆行性還流が10例、皮質静脈逆流(RLVD)が27例、脳うっ血所見(PPP: Pseudophlebitic Pattern)が13例に認められた。Cognard分類ではTypeIIa+bが23例(55%)と最も多かった。多変量解析の結果、頭蓋内出血はRLVD、静脈性梗塞はisolated

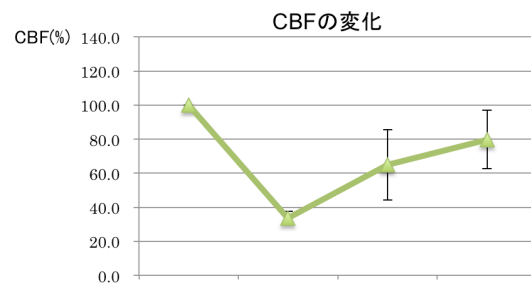
sinus, 認知機能障害は上矢状静脈洞の逆行性還流, 運動失調は直静脈洞の逆行性還流と有意な相関がみられた。頭蓋内圧亢進に伴う視力障害は、単変量解析では上矢状静脈洞の逆行性還流および PPP と有意な相関がみられたが、多変量解析では有意傾向にとどまった。結論として、同じ「逆行性還流」の中でも、その流出パターンによって臨床像に違いが生じることが統計学的に明らかとなった。

(2) 次に、磁化率変化を強調した MRI の撮像法である SWI (susceptibility-weighted imaging) を用いて、硬膜動静脈瘻における定量評価の有用性について、横-S 状静脈洞硬膜動静脈瘻症例 13 例で検討を行った。1.5-Tesla MRI を用いて、血管内治療前後に SWI 画像を撮像して、スライス全体の濃度ヒストグラムを作成し、静脈と脳が分離される画素値以下のピクセル数がスライス全体に占める割合 (low intensity ratio: LIR) を算出して、症例ごとに治療前後で評価した。12 例のうち 3 例が脳出血で発症し、2 例が静脈性梗塞を有していた。血管撮影にて、複数葉にわたる広範な RLVD (retrograde leptomeningeal venous drainage) が 4 例に、静脈鬱滞を示唆する PPP (pseudo-phlebitic pattern) を 5 例に認めた。術前 LIR 値は $10.2 \pm 5.6\%$ (4.6 ~ 24%) で、正常コントロール ($2.7 \pm 1.2\%$, n=5) よりも有意に高値であった。術前 LIR 値は広範な RLVD + PPP を有する 2 例では 20.8%、局所的な RLVD あるいは PPP を呈する 5 例では 8.9%、RLVD も PPP も呈さない 6 例では 7.2% と、脳血管撮影上の静脈鬱滞の所見と LIR 値との間には相関が認められた。塞栓術後、LIR は平均 31% 減少したが、その程度は症例によって様々で、脳血管撮影上の治療効果とよく一致していた。術後、LIR 値が増加した症例はなかった。結論として、SWI は造影剤や RI トレーサーを必要とせず、頭蓋内 dAVF の静脈鬱滞を簡便かつ定量的に評価する上で有用な手法であると考えられた。

(3) さらに、硬膜動静脈瘻の動物モデルを確立するために、0.2 mm 以下の細径のスプリングコイルを作成して、マウスの総頸動脈に装着することで慢性脳虚血モデル (15 体) を作成した。外径 0.16mm のマイクロコイルを

両側総頸動脈に留置し慢性脳虚血を誘導し、一ヶ月間にわたって大脳皮質における脳血流量の変化を、レーザー血流計を用いて測定した。その結果、マイクロコイル留置後に脳血流量は約 35% に低下したが、30 日後に約 70% に回復した (図 1)。Klüver- Barrera 染色にて組織学的に検討した結果、海馬 CA1 領域の残存した神経細胞数は、コントロール 496 ± 165 に対して、脳虚血モデル 122 ± 116 と有意に減少していた。CA3、CA4、歯状核においては、コントロールと脳虚血モデルの間に有意な差は生じなかった。つまり、海馬 CA1 領域に選択的脱落が生じることが確認された。また、脳梁白質のミエリンに変性が生じることを確認した。

図 1



< 引用文献 >

- 1) 桑山直也, 久保道也, 遠藤俊郎ら .わが国における硬膜動静脈瘻の治療の現状 . 脳神経外科ジャーナル 20: 12-19, 2011
- 2) Uranishi R, Nakase H, Sakaki T. Expression of angiogenic growth factors in dural arteriovenous fistula. J Neurosurg 91: 781-6, 1999
- 3) Herman JM, Spetzler RF, Bederson JB, et al. Genesis of a dural arteriovenous malformation in a rat model. J Neurosurg 83: 539-45, 1995

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

秋岡直樹、桑山直也、黒田敏、上矢状静脈洞直接穿刺による静脈洞交会部硬膜動静脈瘻へのアプローチ、JNET、9 (2)、78-83、2015 年、査読有、doi:10.5797/jnet.cr.2014-0044

Kashiwazaki D, Kuwayama N, Akioka N, Kuroda S. Delayed abducens nerve palsy after transvenous coil embolization for

cavernous sinus duralarteriovenous fistulae.

Acta Neurochir (Wien) 156: 97-101, 2014, 査読有, doi: 10.1007/s00701-013-1926-3

〔学会発表〕(計 5 件)

秋岡直樹、桑山直也、柏崎大奈、黒田敏、硬膜動静脈瘻のグローバルな治療結果：15 年間 122 例の経験から、第 32 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会、2016.11.24-11.26、神戸国際展示場（兵庫県神戸市）

秋岡直樹、桑山直也、柏崎大奈、黒田敏、硬膜動静脈瘻のオーバーオールな治療結果：15 年間 122 例の経験から、日本脳神経外科学会第 75 回学術総会、2016.9.29-10.1、福岡国際会議場（福岡県福岡市）

桑山直也、秋岡直樹、柏崎大奈、黒田敏、硬膜動静脈瘻の新治療ガイドラインと実臨床、第 41 回日本脳卒中学会総会、2016.4.14-4.16、ロイトン札幌（北海道札幌市）

秋岡直樹、桑山直也、柏崎大奈、黒田敏、硬膜動静脈瘻に対する Onyx 治療 - 医師主導治験の経験から、第 31 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会、2015.11.19-11.21、ホテルグランヴィア岡山（岡山県岡山市）

秋岡直樹、柏崎大奈、桑山直也、野口京、黒田敏、横-S 状静脈洞硬膜動静脈瘻における静脈鬱滞の定量評価：SWI による検討、第 30 回 NPO 法人日本脳神経血管内治療学会学術総会、2014.12.4-12.6、パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

〔図書〕(計 1 件)

秋岡直樹、メディカ出版、ブレインナーシング 2015 夏季増刊 血管奇形(脳動静脈奇形、もやもや病、硬膜動静脈瘻)、2015 年、85-92

6. 研究組織

(1) 研究代表者

秋岡 直樹 (Akioka, Naoki)
富山大学・附属病院・助教
研究者番号：70422631

(2) 研究分担者

柏崎 大奈 (Kashiwazaki, Daina)
富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・助教
研究者番号：50374484

桑山 直也 (Kuwayama, Naoya)
富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・准教授
研究者番号：30178157

黒田 敏 (Kuroda, Satoshi)
富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・教授
研究者番号：10301904