

## Vasa Vasorum

水谷克洋

Katsuhiko Mizutani

慶應義塾大学脳神経外科

Department of Neurosurgery, Keio University

Key words: vasa vasorum, 脈管栄養血管, vasa venarum, rete vasorum, 血管壁リモデリング

### はじめに

Vasa vasorum (VVs)は vessels of vessels (血管の血管)を意味するラテン語であり、日本語では脈管栄養血管と訳される。血管壁の栄養供給に預かることから vasa nutria<sup>[Citation error]</sup>とも呼ばれる。最初にその存在を指摘したのは Willis 動脈輪で有名なイギリスの解剖学者である Thomas Willis (1621-1675)とされている<sup>1</sup>。"Vasa vasorum"という名称は 18-19 世紀の解剖学者である Albrecht von Haller(1708-1777)<sup>1</sup>や Marie François Xavier Bichat(1771-1802)<sup>2</sup>の著作によるとされる。この時代は顕微鏡は未発達であり、肉眼観察で大血管の外膜に微小な血管が存在することを確認し vasa vasorum という名称を与えたのだろう。1865 年に Gimbert<sup>3</sup>が初めて VVs の詳細な解剖学的構造や機能の報告を行なっている。19 世紀に急速に発達した顕微鏡を用いて剖検例で詳細に VVs を観察し、血管の外膜に分布すること、動脈だけではなく静脈にも VVs が存在すること、脳の血管には基本的に VVs が存在しないことなどを報告している。これ以降、血管壁を栄養する VV の存在が一般的に認識されるようになった。1960 年代には造影剤を血管に注入し X 線で構造を観察する Micro-radiographic 法により周囲の血管との連続性を保ったままその構造を観察することが行われるようになった<sup>4</sup>。さらに corrosion cast を用いることで三次元的な構造を保った上で観察も可能となった<sup>5,6</sup>。近年では wall vessel image を用いて頭蓋内の血管の VVs の増勢の密度を生体で画像的に評価できるようになった<sup>7</sup>。現在では VVs が血管壁の単純な栄養にとどまらず、動脈硬化性疾患、動脈瘤、シャント疾患など様々な疾患の病態<sup>8</sup>に関わっていることが示唆されるようになってきている。本稿では VVs の最新の知見についてレビューを行う。

### 血管の基本構築 (Figure 1)

VVs の解剖や機能を考える前に血管の正常組織解剖を理解することは重要である。血管壁は内膜、中膜、外膜からなる<sup>9</sup> (Figure 1)。内膜は血管内皮細胞と内皮下の結合組織に分けられる。内弾性板は血管の機械的強固さを与える重要な構造物で内膜と中膜を隔ており組織上、内膜に含まれる。中膜は平滑筋とそれを取り囲む膠原繊維と弾性繊維からなる。大動脈、腕頭動脈、総頸動脈、鎖骨下動脈、総腸骨動脈などの弾性動脈の中膜は、特に発達した弾性繊維と平滑筋の層構造単位の積み重ねで形成されており、その弾性繊維と平滑筋で構成されるひとつの層単位を lamellar unit とよぶ(Figure 1)。ヒトの大動脈は 52 層の層単位で構成されるとされる。筋性動脈では elastic lamellae は認められないが例外として内膜と外膜との境界に内弾性板、外弾

性板が存在する。外弾性板は組織上、中膜に含まれる。外膜は縦走する弾性繊維や膠原繊維などによる疎性結合組織と繊維芽細胞から構成されている。ほとんどの VVs はここに存在する。頭蓋内の動脈はほぼ全身の動脈と変わらないが、内弾性板が発達している一方、中膜、外膜には弾性繊維があまり認められず、外弾性板を欠いている<sup>10</sup>。興味深いことに外弾性板は生後 2 歳以降、後天的に失われていく可能性が示唆されている<sup>11</sup>。

## 正常解剖生理における vasa vasorum

### Vasa vasorum の基本的構造と生理的意義

VVs は vessels of vessels との名称のとおり大血管に付随する小血管である。血管壁に存在する細胞は生存のために酸素や栄養補給が必要である。内腔に近い部分では内腔からの拡散により酸素や栄養が供給されるが、その外側では拡散のみでは供給が不十分であり、VVs によって供給される。つまり VVs の本質は内腔からの拡散のみでは栄養補給が不十分に陥る血管壁の栄養血管である。

VVs は、通常、親血管の外膜上に認められ、一部の分枝は中膜まで達する。文献の中には外膜のみではなく、中膜（平滑筋層）伸展しているもののみを真の VVs として扱っているもの<sup>12</sup>がある。前述の通り肉眼レベルで見られる“大血管の栄養を担う小血管”を古典的に VVs と名付けており、外膜上であれ中膜上であれ機能上は VVs と呼ぶことに問題はないと思われる。本稿では外膜、中膜に関わらず血管壁の栄養や病態に関わる血管を VVs と呼称する。VVs は更に以下の 3 つに分類される。親動脈内腔から直接分岐した小動脈が外膜を経由せず直接に親動脈の血管壁を栄養する vasa vasorum interna、離れた動脈から親血管の外膜に至り親動脈の血管壁を栄養する vasa vasorum externa、そして動脈の血管壁を栄養し終えた静脈血が向かう静脈路に相当する venous vasa vasorum である<sup>13</sup>。（venous VVs は後述の vasa venarum（静脈壁の VVs）と混同しないように注意が必要である）（Figure 2）。

Geiringer が VVs の機能とその解剖学的分布から考察している<sup>14</sup>。彼は 300 例の大動脈と 100 例の冠動脈を調べて大動脈では内腔側から 0.5mm、冠動脈では 0.35mm が常に無血管野であることを報告した。彼はこの距離を critical depth と定義し酸素や栄養の拡散による内腔からの到達限界とした（Figure 1）。大動脈と冠動脈の critical depth の差は拡散に影響を与える内腔の血圧および壁構造の違いによると思われる。Wolinsky はヒトだけではなく様々な哺乳動物の大動脈を調べ同様の研究を行った<sup>15</sup>。その報告によると動物種を問わず大動脈では中膜の層単位（lamellar unit）で 29 層以内、もしくは内腔から 0.5mm 以内は無血管野であり拡散によって栄養されるが、それより外側では血管壁の栄養のため VVs が壁内に常に存在することを示し、大動脈壁の栄養方式は種によらず一定であることを示した。

内腔側は無血管野であり拡散によって栄養されていることを Werber らは生体で検証した<sup>16</sup>。放射性同位体でラベルした antipyrine（血管壁の細胞間室に取り込まれる物質）を犬の左心耳に投与した。注入後 2 時間で大動脈の内腔側と外膜側で放射性同位体の濃度が高く中膜での濃度はそれより少なくなった。続いて肋間動脈から分岐する大動脈の VVs を遮断すると外膜側での放射性同位体の濃度が減少することも示した。Jurrus ら<sup>17</sup>は中膜の VVs を持たないウサギの大動脈で壁の酸素分圧を直接的に測定した。酸素分圧は内腔、外膜でもっとも高く、中膜が最も低かった。また実験的に動脈硬化を起し壁が厚くなると中膜の酸素分圧が低くなることを示した。また VVs を意図的に閉塞させると中膜の中 1/3 が壊死するが内腔と中膜の内側 1/3 は損傷されないことが報告されている<sup>18</sup>。これらの研究は、血管壁の栄養は内腔側からの拡散と外腔側の VVs からの拡散で栄養補給がされていること、中膜の特に中心部は両方の拡散による補給の分水嶺にあたり脆弱であるこ

とを示している。

静脈壁の vasa vasorum (vasa venarum)

ここまでは主に動脈壁の VVs について論じてきたが、静脈壁には VVs は存在するのだろうか。内腔側と VVs からの拡散によって栄養や酸素が補給されるとすると、その拡散には血圧や酸素分圧が影響するはずである。静脈は動脈に比べ血圧や酸素分圧が低いいため内腔側からの拡散に期待できない。従って VVs の役割が動脈より大きいことが予想される。

静脈にも VVs (静脈の vasa vasorum は vasa venarum と呼ばれる)が存在することは 1865 年の Gimbert<sup>3</sup> の論文に既に記載があるが、その解剖生理を最初に詳細に評価した研究は 1947 年の O'Nejll<sup>19</sup> で、イヌの内頸静脈表面を観察し非常に豊富なネットワーク状の VVs が存在することを報告している。静脈壁の VVs は動脈、毛細血管、静脈からなり、動脈は周囲の組織から供血され、静脈側は周囲の静脈に注ぐか、集合し独立した静脈となった後に親静脈に注ぐことや生理的動静脈シャントが存在することを報告している。さらに静脈内腔の血流と静脈壁の VVs の血流をそれぞれ遮断し、どちらが血管壁に与える影響が大きいかを調べた。内腔の血流が途絶するより VVs を遮断した方が静脈内皮の損傷の程度が大きく、静脈壁の栄養においては VVs の役割が動脈に比べてより大きいと結論づけた。非常に美しい静脈壁の VVs の標本が Lametschwandtner<sup>5</sup> らによって報告されている。彼らは大伏在静脈の VVs を corrosion cast で観察し、3-4mm の小さな静脈の血管壁に驚くほどに繊細で豊富な動脈—毛細血管—静脈のネットワークが存在していることを示した。放射性同位体でラベルしたビーズを用いた VVs の血流を測定した研究<sup>20</sup> では径が同程度であれば動脈よりも静脈で中膜の VVs の血流量が大きかったこと、また酸素分圧の低い肺動脈で、壁の厚さは大動脈よりも薄いにも関わらず、VVs の血流は大動脈と同程度であったことが報告されている。これらの研究から、動脈壁だけでなく、静脈壁にも VVs が存在し、脈管壁の栄養に対する VVs の寄与は、動脈壁よりむしろ静脈壁で高いことが明らかとなった。

頭蓋内血管の vasa vasorum と頭蓋内血管“壁”の栄養(Figure 3)

我々、脳外科医や血管内治療医にとって頭蓋内血管の VVs の存在は興味深く、病態生理を考える上で非常に重要である。内頸動脈瘤のクリッピング術を行う際に瘤壁を栄養している VVs と思われる小血管を顕微鏡下に観察することは実臨床で珍しくない。頭蓋内血管も生きている内皮細胞や平滑筋細胞で構成されている以上、一定以上の血管厚を持つ血管に VVs が存在してもおかしくないはずであるが、外弾性板の欠損と並んで VVs が存在しないことは古くから頭蓋内血管(動脈)の特徴とされてきた。

最初に頭蓋内血管には VVs が存在しないことを報告したのは Gimbert<sup>3</sup> である。その詳細な検討は Clower<sup>6</sup> がラット、イヌ、猫の頭蓋内動脈を corrosion cast で検討しており、中大脳動脈と同サイズの体部の facial artery や ulnar artery で VVs が表面によく発達している一方、相当する径の頭蓋内動脈には内頸動脈の表面にわずかに認める以外に VVs をほとんど認めず、頭蓋内静脈には VVs を全く認めなかった報告している。ヒトでも cadaver を用いた研究で基本的には内頸動脈と椎骨動脈の中枢側にしか VVs が存在しないとの報告が多い<sup>21,22</sup>。Aydin<sup>23</sup> は免疫染色を用いた詳細な検討を行なっているが、VVs は基本的に内頸動脈や椎骨動脈の中枢側の外膜上のみ認め、頭蓋内に入ってから 1.5cm 以上遠位、中膜の厚みが 250 $\mu$ 以下の動脈では VVs は

基本的に認めなくなるとしている。中枢側の VVs は頭蓋外の VVs の延長として認められ、小児や新生児では頭蓋内血管の中枢側にも VVs を認めなかったことから、内頸動脈や椎骨動脈の中枢側の VVs は後天的に頭蓋外から延長して形成されると考察している。例外的に脳底動脈・前大脳動脈・中大脳動脈にもみられるという報告<sup>22,24</sup>があるが、動脈硬化性、炎症性の2次的な変化をみている可能性がある。

これらの研究からは頭蓋内の動脈には基本的に椎骨動脈、内頸動脈の近位部を除き健常状態では VVs は存在しないことになる(Figure 3)。同程度の太さの頭蓋外動脈では VVs が常に存在することから、必然として頭蓋内の血管壁の代謝がどのように維持されているのかが問題となる。頭蓋内血管が頭蓋外血管と比べて大きく異なるのは、周囲を脳脊髄液に取り囲まれていることであり、脳脊髄液がその栄養に関わっているとの報告がある。Zervas<sup>25</sup>や Liszczak<sup>12</sup>、Espinosa<sup>26</sup>らは犬、猫、猿の頭蓋内動脈を調べ、電子顕微鏡で頭蓋内動脈の表面に小さな1-3 $\mu$ の径の stomata(小孔)を認めることを報告している。この小孔は頭蓋内動脈にのみ認められる構造物である。小孔は外膜内に広がるフリースペースにつながっているとされる<sup>25</sup>。脳室内に horseradish peroxidase (HRP)などのタンパクを注入すると注入後1分で中大脳動脈や脳底動脈の表面に達し、5分で小孔から外膜内に入り、10-15分で血管の平滑筋層と内膜の間の基底膜まで達したとされる<sup>25</sup>。彼らは小孔を入り口として外膜内には迷路上の構造物があり、その内部に存在する脳脊髄液を介して血管壁の酸素供給や栄養補給を行っていると考察しこの構造を“rete vasorum”と名付けた<sup>25</sup>(Figure 3)。くも膜下腔を取り囲む leptomeningeal cell には基底膜がないことから髄液を介した物質交換が行われている可能性は古くから指摘されており<sup>27</sup>、頭蓋内血管が外弾性板を欠いていることも物理的障壁を減らして髄液を介した拡散を促す仕組みかもしれない。ただ髄液を介した頭蓋内血管の栄養について不明な点も多く、検証も不完全であり更なる研究が待たれる。

### 血管壁の成長と vasa vasorum

出生後、乳幼児期、小児期、成人になるに従って徐々に血圧が上昇し、また全身の循環血漿量も増加する。血管壁および VVs も循環系の成熟に合わせて変化していく。特に血管内圧に対応する中膜は成長が著しく新生児期の大動脈の中膜径は0.3mm程度であるが成人では1.2mmと4倍近く厚くなる<sup>15</sup>。血圧上昇に伴い内腔からの酸素や栄養の拡散距離も広がり critical depth も新生児期では0.2-0.3mm程度であったものが0.5mmとなるが、中膜がそれ以上に厚くなるため VVs もリモデリングが必要になる。新生児期は大動脈の外膜上の VVs も疎であるが、4歳ぐらいにかけて外膜上の VVs が発達し、4歳ごろから VVs の中膜の外1/3への進展、10歳ごろまでには中膜の中1/3まで進展がみられ、13歳までに内側1/3へ VVs が到達する<sup>18</sup>。頭蓋内動脈では、近位側で後天的に硬膜外からの伸展として VVs が発達すること<sup>23</sup>や、外弾性板が出生後に成長とともに失われること<sup>11</sup>などが知られているが、これらも血管系の成熟に伴う VVs や rete vasorum のリモデリングの過程を見ているのかもしれない。

### 病的な Vasa vasorum

#### 動脈硬化性病変

病的な VVs の関与が最も研究されているのは動脈硬化性病変であろう。現在までに多くの文献でその関連が指摘されてきた。例えばサルに高脂肪食を与えると動脈硬化により冠動脈の内膜が肥厚する。この病変では

本来は外膜にしか認めない VVs が中膜、内膜まで進展し、また VVs の血流を microsphere で測定すると 10 倍近く増加していた。一方で高脂肪食後に通常食を与えたサルでは動脈硬化が消退し、中膜—内膜の VVs が消退し、VVs の血流もほぼ正常範囲まで縮小していた<sup>28</sup>。VVs の発達と動脈硬化病変の活動性が強く関連していることが示唆される。

動脈硬化性病変において VVs が誘導される主な要因として炎症と虚血が考えられている。動脈硬化性病変の初期には LDL などのリポタンパクが内膜に沈着する。脂質の酸化などの修飾に伴う酸化ストレスなどによりマクロファージなどの炎症性細胞が内膜に浸潤し、脂質を貪食することで泡沫細胞となる<sup>29</sup>。冠動脈病変において VVs の増生の部位は炎症性細胞の浸潤が起こっている部位と一致<sup>30</sup>していることから、動脈硬化での内膜の炎症反応の過程が VVs 誘導の引き金になっていると考えられている。また内膜肥厚に伴い内腔から深部への酸素などの拡散が阻害されることも、VVs を誘導する別の要因として考えられている。高脂肪食を与えたラットでは動脈硬化によって壁の低酸素が起こり HIF-1 $\alpha$  が誘導され VVs の密度が外膜で高まることが知られている<sup>31</sup>。こうして二次的に誘導された VVs は炎症細胞や lipoprotein の病変への運搬経路として使われ動脈硬化性病変の進行に参与する<sup>32</sup>。また二次的に形成された VVs の血管内皮は integrity が脆弱でプラーク内出血、プラーク破綻を起こす原因となる<sup>33</sup>。

頭蓋内血管では基本的に近位を除き VVs が存在しないとされるが、動脈硬化病変があるとより遠位にも VVs を認めることがある<sup>22,34</sup>。頭蓋内で二次的に増生する VVs は内頸動脈や椎骨動脈の近位に認める VVs の延長として認めることが多いのだが、遠位に孤発性に動脈硬化が起こった場合には近位に連続しない VVs を獲得することもある<sup>34</sup>。動脈硬化に伴う VVs は頭蓋内動脈の近位に発達しやすく遠位では発達しにくいと報告されている<sup>34</sup>。親動脈から新規に VVs を発達させるより、既にある VVs の延長とした方が発達しやすいのだろう。頭蓋内動脈の近位と遠位では同じ動脈硬化性病変であってもその病態や病勢の進行に若干の違いがあるかもしれない。

#### Vasa vasorum と血栓の器質化と血栓内新生血管

VVs と血栓は直接の関連がないように思われるかもしれないが、実臨床上この両者は深く関わっていると思われる。血栓の器質化の過程は創傷治癒で肉芽組織が形成される過程と類似する。血栓ができて直後は血小板とフィブリンが中心だが、24-72 時間で IL-8 や VEGF の誘導とともに好中球や単球の浸潤を認めるようになる。この炎症性細胞の浸潤とともに血栓内（血栓化した血管内）に新生血管が形成される<sup>35</sup>。この新生血管は血栓への炎症性細胞の浸潤を促し、器質化を早める働きがあるとされ<sup>36</sup>、VVs の延長として形成されるとの報告がある<sup>37,38</sup>。深部静脈血栓の内部（つまり静脈の内腔）に、エコー上動脈波形を見ることがあるが<sup>39</sup>、VVs に連続した血栓内の新生血管を見ていると考えられる。興味深いことに下肢の静脈血栓症後に二次的に静脈壁に動静脈シャントが形成される症例が報告<sup>40,41</sup>されており、こうした新生血管と本来の静脈内腔が病的に接続することで動静脈シャントが形成されているのかもしれない。

血栓内に血管新生の起こるメカニズムについて詳細に述べている文献は少ないが、IL-8 を投与すると血栓内の血管新生が加速することが報告されており<sup>36</sup>、少なくとも炎症は主要なトリガーである。また血管内腔の閉塞に伴い内腔からの酸素や栄養などの拡散を失うことによる虚血もそのひとつかもしれない。こうした炎症や虚血が引き金となって VVs の延長として血管新生が起こるとすると、他の動脈硬化などで見られる二次的な VVs の誘導のメカニズムと共通しており、広い意味で血栓内に形成される新生血管も血管の中に形成され

る血管という意味で VVs と言えるかもしれない。

### Vasa vasorum と脳動脈瘤

VVs は破裂や増大傾向を示すような不安定な動脈瘤と関連することが一般的に知られている。前述のとおり頭蓋内の血管には VVs は中枢側の一部を除き存在しないが、瘤壁の炎症や、瘤壁の肥大に伴う内腔からの拡散低下に伴う虚血、瘤内の血栓化などが引き金となり、二次的に VVs が瘤壁に誘導される。誘導された VVs は炎症細胞の浸潤ルートを提供し瘤壁の炎症を加速させる。また二次的に誘導された VVs は前述のとおり血管壁の integrity が低下していると思われ、容易に出血し瘤壁内の出血の原因となる<sup>42</sup>。こうした機序により VVs は瘤壁の脆弱化を来し瘤の破裂、増大と関連していると考えられる(Figure 4)。

瘤壁の VVs の増生は画像(Wall vessel image; WVI)上、壁の造影効果として確認される。Atkinson が 1991 年に瘤壁の造影効果と VVs との関連を初めて報告しているが、一般的にその関連が知られるようになったのは 2000 年代以降に壁の造影効果が頭蓋内動脈の血管炎<sup>7</sup>や実際に組織上 VVs が増生している瘤で認められること<sup>43,44</sup>が報告されてからである。その後、WVI 上、壁の造影効果を認めるような瘤が破裂・増大・症候化といった不安定な経過をたどりやすいことが報告され<sup>45-47</sup>、組織所見でも瘤壁の炎症や炎症細胞の浸潤が VVs の近くで見られること<sup>48,49</sup>から、瘤壁の造影効果＝瘤壁の VVs の密度の増加(＝増生)＝瘤壁の活発な炎症＝破裂増大しやすい不安定な動脈瘤という一般的な認識がされるようになった。しかし破裂瘤と未破裂瘤で VVs の面積密度自体に差はないが、破裂瘤の VVs では内皮細胞に形態的な異常を伴いやすく、炎症性細胞を VVs の内腔や VVs の周囲に認める頻度が高く、permeability が上昇した”leaky”な VVs であることが特徴的との報告<sup>48</sup>もあり、壁の造影効果が全体的な VVs の密度の上昇であるのか、それとも造影剤が血管外に漏出しやすい”leaky”な VVs の増加を観察しているのかは結論がでていない。

近年、血管内治療による動脈瘤治療が広く行われるようになり VVs の理解がさらに重要となっている。クリッピング術と異なり血管内治療では内腔の血流は遮断されるが、VVs、特に VVs externa の血流は遮断されない。そのため瘤壁の炎症や壁内出血は塞栓後も継続し、時に瘤内腔にも VVs を介して血流が残存し、血管造影上、完全閉塞が得られたのにも関わらず瘤が増大することがある<sup>43,50</sup>。こうした症例では瘤内塞栓では根治できず外科的な摘出が必要になる。瘤内の血流の遮断を行うだけでなく、VVs を含めた病態を理解することが動脈瘤の治療では重要である。

### Vasa vasorum とくも膜下出血

既にのべたように頭蓋内血管は脳脊髄液を介した血管壁の栄養など頭蓋外の血管とは異なった特異的な栄養メカニズムを持つと思われるが、その特異性はくも膜下出血(SAH)の病態にも関わっている可能性がある。あるウサギを用いた SAH モデルの研究<sup>51</sup>で SAH 2 週間後に脳底動脈の VVs を評価すると、VVs の密度が増加し、また内膜の浮腫・肥厚、内弾性板の破綻、中膜の肥厚、平滑筋細胞の壊死、中膜内の出血といった血管壁の組織学的異常を認められた。また血管壁の組織学的異常の重症度と VVs の発達の程度が相関していた。さらに VVs も主幹動脈と同様に遅発性に血管攣縮を起こすことも報告されている。このモデルは大槽に自家血を注入することでモデルを作成しており VVs の増加は動脈瘤の影響はなく純粋に SAH や頭蓋内圧亢進に

よって引き起こされている。著者らは VVs 誘導や内膜・中膜損傷のメカニズムとして、血管壁の組織学的異常（内膜の肥厚）や血管攣縮によって内腔側からの酸素や栄養の拡散が低下したことから、外腔側の“rete vasorum”を介した酸素や栄養供給が途絶えたことを要因としてあげている。ヒトでも様々な死因の死体解剖 50 例で頭蓋内の VVs を探索した報告<sup>22</sup>では、“発達した中膜まで達するような VVs”や“VVs に隣接した壁内血腫”は SAH の症例で認めることが多いことが報告されており、上記の動物実験の結果と矛盾しない。

このように頭蓋内血管壁栄養の特殊性や VVs は SAH の病態とも深く関わっていると思われる。くも膜下出血は頭蓋内の血管壁を栄養する髄液を介したルートを障害する他、脳圧の亢進による還流圧の低下を通じて、血管壁の虚血、栄養障害が起こし、血管壁が損傷されると考えられる。こうした血管壁損傷のメカニズムは脳血管攣縮や遅発性脳虚血など、くも膜下出血特有の病態を考える上でも恐らく重要であろう。

### Vasa vasorum と側副血行路

もともと異なった領域を栄養する VVs 同士には吻合が存在することが知られている<sup>4,5,13</sup>。そのため親血管が狭窄・閉塞した際にその近位遠位の吻合が発達し親血管の側副路として機能することがある。動物実験ではブタの冠動脈を徐々に閉塞させると長軸方向に走行する VVs 同士の吻合が、1 週間という非常に短い時間で、十分に機能的に発達すると報告されている<sup>52</sup>。実臨床でも海綿静脈洞部内頸動脈瘤の proximal occlusion 後<sup>53</sup>や内頸動脈近位が動脈硬化で閉塞した例<sup>54,55</sup>、脳底動脈が動脈効果で閉塞した例<sup>55</sup>などで遠位が VVs による側副血行路で還流されている例が報告されている。VVs による側副血行路の特徴として、親動脈の周囲を蛇行しながら走行すること、同時に複数の側副経路を認めることが多いことなどが挙げられる。小児の中大脳動脈遠位の形成不全に伴う網状の血管が報告されており、著者らは VVs による側副血行路をその可能性の一つとしてあげている<sup>56</sup>が、生理的、特に小児では遠位の頭蓋内動脈に VVs は存在せず炎症や壁肥厚、くも膜下出血などの壁栄養不全により初めて誘導される。またこの症例では網状血管の血管間に髄液信号が観察されることから外膜上の VVs とは考えづらいだろう。VVs による側副血行路というよりは血管発生異常に伴う網状血管形成と考えた方が妥当であろう。

### Vasa vasorum と動静脈シャント

生理的な動静脈シャントについては VVs 上に存在するという報告がある一方<sup>19,57,58</sup>、否定的な報告も存在する<sup>28</sup>。これらの報告で動静脈シャントの定義は曖昧である。VVs はもともと微細な血管網であり、動脈から静脈までの移行距離が短い場合に、それが毛細血管なのか、動静脈シャントなのか区別することは難しいと思われる。

病的な動静脈シャントと VVs との関連の一つは、深部静脈血栓などに続発して動静脈シャントが形成される病態である。そのメカニズムは完全に解明されていないが VVs 内の生理的動静脈シャントが病的に発達するか、もしくは血栓の器質化や炎症、血管壁の虚血に伴う uncontrollable な血管新生の中で病的な動静脈シャントが形成されるのかもしれない。血栓化を機に二次的に動静脈シャントが形成されるというメカニズムからは硬膜動静脈瘻の etiology が思い起こされる。硬膜静脈(洞)に VVs が存在するかを探索した報告はないが、前述の通り 3-4mm の小静脈に豊富な VVs が存在することから<sup>5</sup>、硬膜静脈洞壁にもその壁栄養を支える VVs は存在するであろう。硬膜動静脈瘻の発生母地は、硬膜の微細な動静脈であり、そこに存在する生理的動静脈

シャント<sup>59,60</sup>が成長し病的動静脈瘻になるとされる<sup>61</sup>。この硬膜の動静脈は硬膜の栄養血管の可能性もあるが硬膜静脈(洞)の VVs としてもよいかもしれない。実際に硬膜動静脈瘻の栄養動脈を VVs と表現している論文も存在する<sup>62,63</sup>。硬膜動静脈瘻の形成の引き金になる血栓化、静脈性高血圧(静脈性虚血)、血管壁の炎症といった因子は VVs を誘導する因子でもある。静脈圧亢進や血栓化を人工的に起こすことで硬膜動静脈瘻を形成する動物モデルが報告されているが、これらのモデルでは硬膜以外にも顔面や頸部の皮下にも病的な動静脈シャントが形成される<sup>63-65</sup>。恐らく血管壁の炎症や虚血を契機に動静脈シャントが形成されるメカニズムは全身で共通であり、VVs 誘導のメカニズムとも深く関わっていると思われる。

なぜ硬膜動静脈瘻のような二次的に形成される動静脈シャントが硬膜下のくも膜や軟膜下では報告が稀なのだろうか<sup>66</sup>? これは頭蓋内血管に血管新生や炎症細胞の足場になるような VVs がなく、髄液によって栄養されるため血管壁の虚血が angiogenesis のトリガーになりにくいからなのかもしれない。脳や脊髄の pial macro-arteriovenous fistula (MAVF)の完全閉塞後に下流の venous pouch に二次的に動静脈シャントが形成された症例が報告されている<sup>67</sup>。High flow の MAVF の下流の venous pouch の血管壁は arterIALIZED しており肥厚している。Venous pouch の血管壁も内腔を流れる酸素分圧が高いシャント血流や周囲の髄液によって酸素や栄養の供給を受けている。MAVF が内部から塞栓すると内腔側からの供給が急に断たれるため急激な虚血が静脈壁に引き起こされると思われる。その結果、強い血管新生により VVs が誘導され、前記同様のメカニズムで動静脈シャントが形成されるのかもしれない。様々な動静脈シャントで完全閉塞後にしばらく経過してから新しい動静脈シャントが確認されることがあり、残存した動静脈シャントが顕在化したと説明されることが多いが、急激な血流低下による血管壁の虚血が引き金になって新しく誘導された AVS を見ている可能性もあるかもしれない。以上のように動静脈シャント疾患と VVs や血管壁の虚血・栄養とは深く関連している可能性がある。現在までにこの観点から論じた文献は少ないが、この観点から動静脈シャント疾患を考察することは病態の理解に重要だと思われる。

## 結論

Vasa vasorum はただ血管壁の栄養・代謝に関わるのみではなく、血管壁の炎症や虚血、血栓などの病態に深く関わっている。また中枢神経領域において頭蓋内血管の壁栄養の特殊性や VVs は脳動脈瘤、くも膜下出血、動静脈シャント疾患、動脈硬化性病変などの病態と深く関わっている。本稿で論じた内容は脳外科医、血管内治療医にとって非常に重要な内容であると思われる。

## 参考文献

1. von Haller A. *Disputationvm Anatomicarvm Selectarvm: Ad Cor Arterias Glandulas Cerebrum. Volvm II.* Apvd Abram Vandenhoek, Acad. Typogr.; 1747.
2. Bichat MFX. *Ricerche fisiologiche intorno alla vita ed alla morte.* Antonelli; 1836.
3. Gimbert JL. La structure et la texture des artères. <https://doi.org/10.5860/choice.44-0687>.
4. Clarke JA. AN X-RAY MICROSCOPIC STUDY OF THE VASA VASORUM OF THE NORMAL HUMAN THORACIC AORTA. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1964;124:261-7.
5. Lametschwandtner A, Minnich B, Kachlik D, et al. Three-dimensional arrangement of the vasa vasorum in explanted segments of the aged human great saphenous vein: scanning electron

- microscopy and three-dimensional morphometry of vascular corrosion casts. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2004;281:1372–82.
6. Clower BR, Sullivan DM, Smith RR. Intracranial vessels lack vasa vasorum. *J Neurosurg* 1984;61:44–8.
  7. Küker W, Gaertner S, Nagele T, et al. Vessel wall contrast enhancement: a diagnostic sign of cerebral vasculitis. *Cerebrovasc Dis* 2008;26:23–9.
  8. Portanova A, Hakakian N, Mikulis DJ, et al. Intracranial vasa vasorum: insights and implications for imaging. *Radiology* 2013;267:667–79.
  9. Standring S. *Gray's Anatomy E-Book: The Anatomical Basis of Clinical Practice*. Elsevier Health Sciences; 2020.
  10. Lee RM. Morphology of cerebral arteries. *Pharmacol Ther* 1995;66:149–73.
  11. Hassler O, Larsson SE. The external elastic layer of the cerebral arteries in different age-groups. *Acta Anat* 1962;48:1–6.
  12. Liszczak TM, Black PM, Varsos VG, et al. The microcirculation of cerebral arteries: a morphologic and morphometric examination of the major canine cerebral arteries. *Am J Anat* 1984;170:223–32.
  13. Gössl M, Rosol M, Malyar NM, et al. Functional anatomy and hemodynamic characteristics of vasa vasorum in the walls of porcine coronary arteries. *Anat Rec A Discov Mol Cell Evol Biol* 2003;272:526–37.
  14. Geiringer E. Intimal vascularization and atherosclerosis. *J Pathol Bacteriol* 1951;63:201–11.
  15. Wolinsky H, Glagov S. Nature of species differences in the medial distribution of aortic vasa vasorum in mammals. *Circ Res* 1967;20:409–21.
  16. Werber AH, Heistad DD. Diffusional support of arteries. *Am J Physiol* 1985;248:H901–6.
  17. Jurrus ER, Weiss HS. In vitro tissue oxygen tensions in the rabbit aortic arch. *Atherosclerosis* 1977;28:223–32.
  18. Wilens SL, Malcolm JA, Vazquez JM. Experimental infarction (medial necrosis) of the dog's aorta. *Am J Pathol* 1965;47:695–711.
  19. O'neill JF. The Effects on Venous Endothelium of Alterations in Blood Flow Through the Vessels in Vein Walls, and the Possible Relation to Thrombosis. *Ann Surg* 1947;126:270–88.
  20. Heistad DD, Armstrong ML, Amundsen S. Blood flow through vasa vasorum in arteries and veins: effects of luminal PO<sub>2</sub>. *Am J Physiol* 1986;250:H434–42.
  21. Clarke JA. AN X-RAY MICROSCOPIC STUDY OF THE VASA VASORUM OF THE INTRACRANIAL ARTERIES. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1965;124:396–400.
  22. Takaba M, Endo S, Kurimoto M, et al. Vasa vasorum of the intracranial arteries. *Acta Neurochir* 1998;140:411–6.
  23. Aydin F. Do human intracranial arteries lack vasa vasorum? A comparative immunohistochemical study of intracranial and systemic arteries. *Acta Neuropathol* 1998;96:22–8.
  24. Connolly ES Jr, Huang J, Goldman JE, et al. Immunohistochemical detection of intracranial vasa vasorum: a human autopsy study. *Neurosurgery* 1996;38:789–93.
  25. Zervas NT, Liszczak TM, Mayberg MR, et al. Cerebrospinal fluid may nourish cerebral

- vessels through pathways in the adventitia that may be analogous to systemic vasa vasorum. *J Neurosurg* 1982;56:475–81.
26. Espinosa F, Weir B, Shnitka T. Electron microscopy of simian cerebral arteries after subarachnoid hemorrhage and after the injection of horseradish peroxidase. *Neurosurgery* 1986;19:935–45.
  27. Andres KH. Über die Feinstruktur der Arachnoidea und Dura mater von Mammalia. *Zeitschrift für Zellforschung und Mikroskopische Anatomie* 1967;79:272–95.
  28. Williams JK, Armstrong ML, Heistad DD. Vasa vasorum in atherosclerotic coronary arteries: responses to vasoactive stimuli and regression of atherosclerosis. *Circ Res* 1988;62:515–23.
  29. Nakashima Y, Fujii H, Sumiyoshi S, et al. Early human atherosclerosis: accumulation of lipid and proteoglycans in intimal thickenings followed by macrophage infiltration. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1159–65.
  30. Kumamoto M, Nakashima Y, Sueishi K. Intimal neovascularization in human coronary atherosclerosis: its origin and pathophysiological significance. *Hum Pathol* 1995;26:450–6.
  31. Kai H, Kuwahara F, Tokuda K, et al. Coexistence of hypercholesterolemia and hypertension impairs adventitial vascularization. *Hypertension* 2002;39:455–9.
  32. Xu J, Lu X, Shi G-P. Vasa vasorum in atherosclerosis and clinical significance. *Int J Mol Sci* 2015;16:11574–608.
  33. Sluimer JC, Kolodgie FD, Bijnens APJJ, et al. Thin-walled microvessels in human coronary atherosclerotic plaques show incomplete endothelial junctions relevance of compromised structural integrity for intraplaque microvascular leakage. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1517–27.
  34. Atkinson JL, Okazaki H, Sundt TM Jr, et al. Intracranial cerebrovascular vasa vasorum associated with atherosclerosis and large thick-walled aneurysms. *Surg Neurol* 1991;36:365–9.
  35. Modarai B, Burnand KG, Humphries J, et al. The role of neovascularisation in the resolution of venous thrombus. *Thromb Haemost* 2005;93:801–9.
  36. Wakefield TW, Linn MJ, Henke PK, et al. Neovascularization during venous thrombosis organization: A preliminary study. *J Vasc Surg* 1999;30:885–93.
  37. Labropoulos N, Bhatti AF, Amaral S, et al. Neovascularization in acute venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2005;42:515–8.
  38. Noh CY. Vasa Vasorum in Deep Vein Thrombus Recanalization. *Journal for Vascular Ultrasound* 2018;42:33–5.
  39. Kröger K, Rudofsky G. Duplex sonography of vascularization of venous thrombosis. *Int Angiol* 1998;17:103–7.
  40. Yuan H, Sun J, Zhou Z, et al. Diagnosis and treatment of acquired arteriovenous fistula after lower extremity deep vein thrombosis. *Int Angiol* 2019;38:10–6.
  41. Brandão GMS, Sobreira ML, Malgor RD, et al. Recanalization rates after acute deep vein thrombosis: a single-center experience using a newly proposed vein diameter variation index. *Ann Vasc Surg* 2014;28:1751–60.
  42. Krings T, Piske RL, Lasjaunias PL. Intracranial arterial aneurysm vasculopathies: targeting the outer vessel wall. *Neuroradiology* 2005;47:931–7.
  43. Iihara K, Murao K, Sakai N, et al. Continued growth of and increased symptoms from a

- thrombosed giant aneurysm of the vertebral artery after complete endovascular occlusion and trapping: the role of vasa vasorum. Case report. *J Neurosurg* 2003;98:407–13.
44. Nakatomi H, Segawa H, Kurata A, et al. Clinicopathological study of intracranial fusiform and dolichoectatic aneurysms : insight on the mechanism of growth. *Stroke* 2000;31:896–900.
  45. Matouk CC, Mandell DM, Günel M, et al. Vessel wall magnetic resonance imaging identifies the site of rupture in patients with multiple intracranial aneurysms: proof of principle. *Neurosurgery* 2013;72:492–6; discussion 496.
  46. Edjlali M, Gentric J-C, Régent-Rodriguez C, et al. Does aneurysmal wall enhancement on vessel wall MRI help to distinguish stable from unstable intracranial aneurysms? *Stroke* 2014;45:3704–6.
  47. Texakalidis P, Hilditch CA, Lehman V, et al. Vessel Wall Imaging of Intracranial Aneurysms: Systematic Review and Meta-analysis. *World Neurosurg* 2018;117:453-458.e1.
  48. Korkmaz E, Kleinlog R, Verweij BH, et al. Comparative Ultrastructural and Stereological Analyses of Unruptured and Ruptured Saccular Intracranial Aneurysms. *J Neuropathol Exp Neurol* 2017;76:908–16.
  49. Quan K, Song J, Yang Z, et al. Validation of Wall Enhancement as a New Imaging Biomarker of Unruptured Cerebral Aneurysm. *Stroke* 2019;50:1570–3.
  50. Dehdashti AR, Thines L, Willinsky RA, et al. Symptomatic enlargement of an occluded giant carotido-ophthalmic aneurysm after endovascular treatment: the vasa vasorum theory. *Acta Neurochir* 2009;151:1153–8.
  51. Ozoner B, Cakir T, Kayaci S, et al. Effect of Vasa Vasorum on Basilar Artery Vasospasm Following Subarachnoid Hemorrhage. *World Neurosurg* 2019;131:e218–25.
  52. Harnoss JM, Krackhardt F, Ritter Z, et al. Porcine arteriogenesis based on vasa vasorum in a novel semi-acute occlusion model using high-resolution imaging. *Heart Vessels* 2017;32:1400–9.
  53. Numagami Y, Ezura M, Takahashi A, et al. Antegrade recanalization of completely embolized internal carotid artery after treatment of a giant intracavernous aneurysm: a case report. *Surg Neurol* 1999;52:611–6.
  54. Colon GP, Deveikis JP, Dickinson LD. Revascularization of occluded internal carotid arteries by hypertrophied vasa vasorum: report of four cases. *Neurosurgery* 1999;45:634–7.
  55. Wang R, Weng L, Li M. Effect of vasa vasorum in cerebrovascular compensation: 2 case reports. *Ann Transl Med* 2020;8:508.
  56. Muthusami P, Krings T, Raybaud C, et al. Intracranial artery to artery spontaneous revascularization in a child. *Childs Nerv Syst* 2017;33:2035–8.
  57. Lowenberg RI, Shumacker HB Jr. Experimental studies in vascular repair; morphologic observations of normal vasa vasorum. *Yale J Biol Med* 1948;20:395–401.
  58. Clarke JA. AN X-RAY MICROSCOPIC STUDY OF THE VASA VASORUM OF NORMAL HUMAN CORONARY ARTERIES. *J Anat* 1964;98:539–43.
  59. Rowbotham GF, Little E. CIRCULATIONS OF THE CEREBRAL HEMISPHERES. *Br J Surg* 1965;52:8–21.
  60. Kerber CW, Newton TH. The macro and microvasculature of the dura mater. *Neuroradiology*

1973;6:175–9.

61. Berenstein A, Lasjaunias P, Brugge KG. *Surgical Neuroangiography: Vol.2: Clinical and Endovascular Treatment Aspects in Adults*. Springer Berlin Heidelberg; 2012.
62. Nishijima M, Takaku A, Endo S, et al. Etiological evaluation of dural arteriovenous malformations of the lateral and sigmoid sinuses based on histopathological examinations. *J Neurosurg* 1992;76:600–6.
63. Terada T, Higashida RT, Halbach VV, et al. Development of acquired arteriovenous fistulas in rats due to venous hypertension. *J Neurosurg* 1994;80:884–9.
64. Lawton MT, Jacobowitz R, Spetzler RF. Redefined role of angiogenesis in the pathogenesis of dural arteriovenous malformations. *J Neurosurg* 1997;87:267–74.
65. Wang S-S, Li C-H, Zhang X-J, et al. Investigation of the mechanism of dural arteriovenous fistula formation induced by high intracranial venous pressure in a rabbit model. *BMC Neurosci* 2014;15:101.
66. Phatouros CC, Halbach VV, Dowd CF, et al. Acquired pial arteriovenous fistula following cerebral vein thrombosis. *Stroke* 1999;30:2487–90.
67. Tsang CP, Mizutani K, Trenkler J, et al. De novo arteriovenous shunts after endovascular cure of cerebrospinal macro arteriovenous fistulas. A role for the vasa vasorum? *J Neuroradiol* 2021;48:127–31.

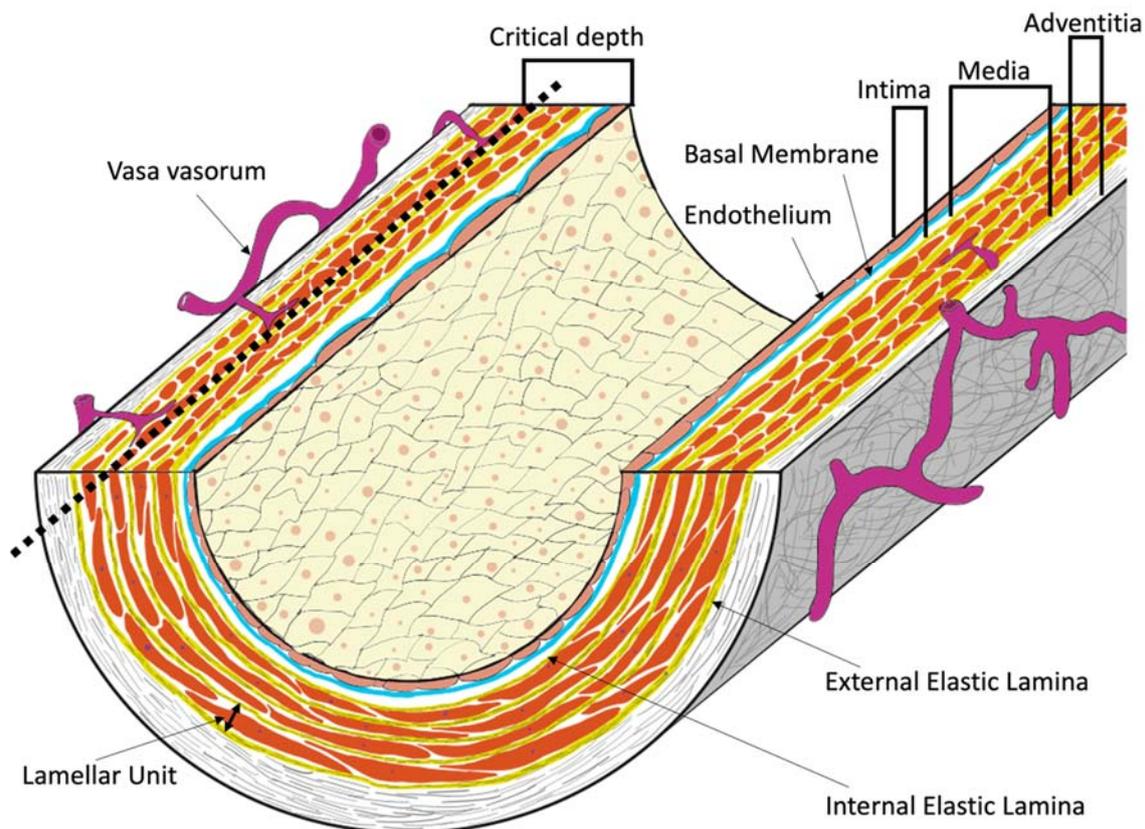


Figure 1. 血管(弾性動脈)の基本構築と vasa vasorum  
 弾性動脈では非常に発達した弾性板と平滑筋を認める(lamellar unit)。Critical depthは内腔からの酸素や栄養の到達限界とされ、それより外腔側にVVsが存在する。Critical depthは通常は0.5mm (lamellar unitで30層)程度とされる。Figureではlamellar unitの数を大幅に省いてある。筋性動脈ではこのように発達したlamellar unitは存在せず通常、中膜と内膜・外膜の境界のinternal/external elastic laminaのみ認める。頭蓋内動脈ではexternal elastic laminaも欠損する。

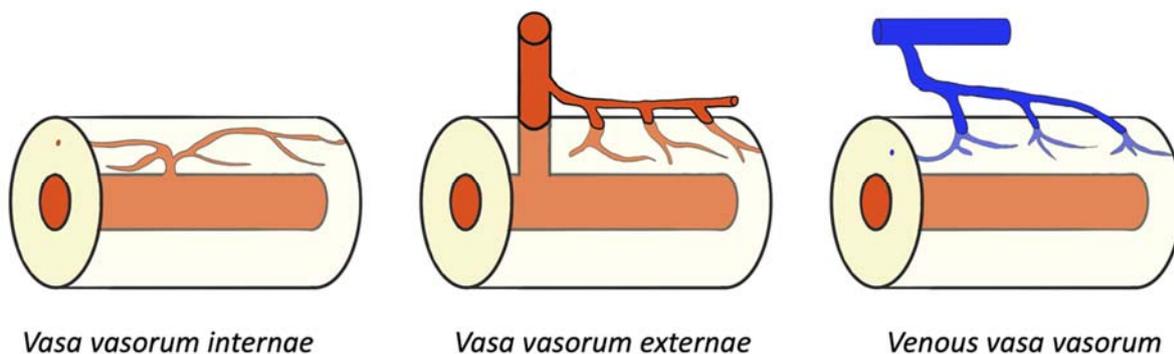


Figure 2. Vasa vasorumの種類

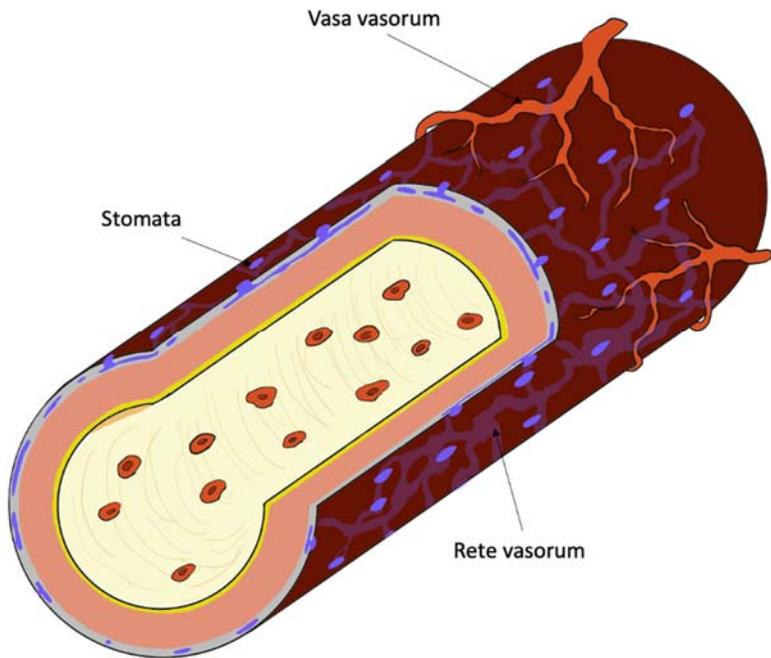


Figure 3. 頭蓋内血管とvasa vasorum

頭蓋内血管にはvasa vasorumは内頸動脈や椎骨動脈の近位側にしか存在しない。くも膜下腔を走行する血管の外膜にはstomataとよばれる小孔があり外膜内にはrete vasorumと呼ばれる脳脊髄液が通る通路があり、これを介して酸素や栄養を中膜などに補給していると考えられている。くも膜下出血が起こり、血管の表面が血液で覆われると、このrete vasorumを介した栄養経路は機能しなくなる可能性がある。

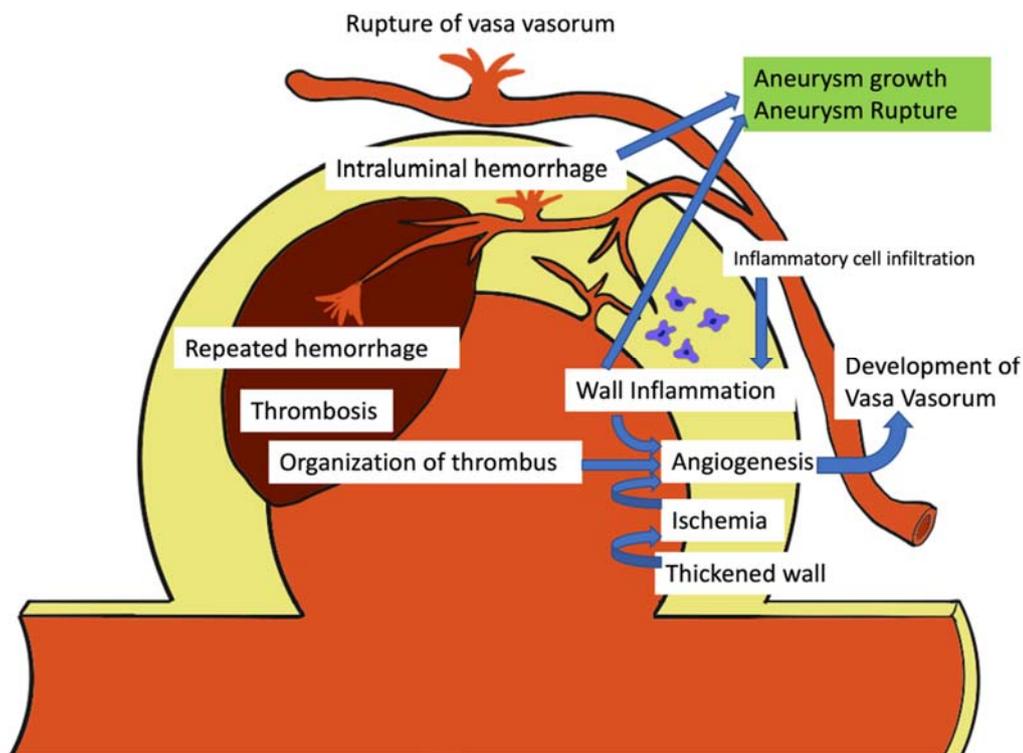


Figure 4. Vasa vasorumと動脈瘤。Vasa vasorumの増成は不安定な動脈瘤と関連する