

主論文の要旨

Prediction of intracranial arterial stenosis progression in patients with moyamoya vasculopathy: contrast-enhanced high-resolution magnetic resonance vessel wall imaging

〔高解像度造影MRI血管壁画像を用いた
もやもや病の頭蓋内血管狭窄進行予測〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
脳神経病態制御学講座 脳神経外科学分野

(指導：若林 俊彦 教授)

村岡 真輔

【緒言】

1. もやもや病

もやもや病は、進行性の両側内頸動脈終末部狭窄およびその周囲の異常血管網の発達を特徴とする疾患である。本疾患の発症年齢は、5～10歳の小児期と30～40歳の成人期の二峰性分布を示す。発症様式としては、小児期では脳虚血症状で、成人期では頭蓋内出血症状を呈することが多い。経過としては、年齢や初回発作の病型によって異なるが、一過性のものから失語や麻痺、高次脳機能障害など神経障害を後遺することもあり様々である。手術が唯一の治療方法で、脳虚血症状で発症したもやもや病に対しては、血行再建術によって、一過性脳虚血発作の改善や脳梗塞リスクの軽減の効果があり、さらにはADLや長期的高次脳機能予後の改善も認められることが示されている。頭蓋内出血症状で発症したもやもや病に対しては、血行再建術によって再出血率を低下させることが報告されている。

2. 狭窄の進行

小児例では、片側病変が両側病変に移行したり、当初無症候性であった大脳半球の2/3で一過性脳虚血発作が出現するようになることが報告されている。また、片側病変に血行再建術を実施した後、1/3程度で両側病変に移行することが報告されている。成人例では、症候例・無症候例、確診・疑診例にかかわらず、非手術半球の約20%で病期が進行し、その半数は一過性脳虚血発作/脳梗塞あるいは頭蓋内出血が起こることが報告されている。このため、個々の患者において病期進行予測が可能になれば、早期手術介入により脳卒中発症を予防できると考えられる。

3. 目的

近年、高解像度造影MRIによる頭蓋内血管障害の評価が可能となった。動脈硬化性病変、もやもや病、血管炎などの鑑別疾患に有用であるとする報告や、脳梗塞発症急性期において頭蓋内血管壁が造影されるという報告が他施設より出されている。そこで、高解像度造影MRIを用いてもやもや病の頭蓋内血管狭窄の進行予測が可能であるかを調べることを目的とした。

【対象および方法】

1. 研究デザイン

2016年4月から2017年6月までに名古屋大学医学部附属病院脳神経外科を受診もしくは入院した患者を対象とした。もやもや病および類もやもや病の診断は、もやもや病（ウイルス動脈輪閉塞症）診断・治療ガイドライン（改訂版）を基準とした。初回受診時に、頭部単純および造影MRI、MRAを撮影した。その後の外来フォローにて再度MRAを施行し、狭窄進行の有無を検討した。造影前後のT1強調画像を比較し、血管壁の造影効果を先行研究に沿って3段階に分類した。Grade 0は造影されないもの、Grade 1は軽度に造影されるが造影強度は下垂体柄よりも弱いもの、Grade 2は強く造影され造影強度が下垂体柄よりも強いものとした。狭窄進行は、初回受診時とフォロー時のMRAを比較し、中大脳動脈の描出が不良となっている場合「進行」と評

価し、狭窄部位の変化を認めない場合「安定」とした。画像評価に関しては、臨床経過を知らない2名の熟練した放射線科医によって行なわれた。

2. 画像プロトコル

Siemens 社製の3テスラ SkyraMR スキャナーを全例で使用した。

3. 統計解析

SPSS for Windows version 20.0 を統計解析ソフトとして使用した。血管壁の造影強度と狭窄進行の関係性を評価するのに、Fisher 正確検定を用いた。狭窄進行に関するリスク因子を評価するため、血管壁造影強度を含む患者背景（年齢、性別、発症様式、鈴木分類、診断名、症状出現から撮影までの間隔）を二項ロジスティック回帰分析を用いて評価し、オッズ比を求めた。画像評価者間の再現性を評価するため、コーエンの κ 係数を用いた。有意水準は $p < 0.01$ とした。

【結果】

1. もやもや病の患者背景

24 患者 48 側（女性 17 人、平均 36.1 ± 16.8 歳、3～67 歳）が登録された。症状は、48 側のうち、16 側は一過性脳虚血発作、9 側は脳梗塞、3 側は脳室内出血や頭蓋内出血、20 側は無症候性であった。造影 MRI によって血管壁の造影効果を認めたものは、Grade 2 が 9 側 (18.8%)、Grade 1 が 16 側 (33.3%)、Grade 0 が 23 側 (47.9%) であった。半年後の MRA にて狭窄進行を認めたのは 9 側 (18.8%) であった。代表症例を Fig 1 に示す。

2. 血管壁の造影強度と狭窄進行の関係

Grade 2 の 9 側のうち 6 側 (66.6%) で狭窄進行が認められた。一方、Grade 1 では 2 側 (12.5%)、Grade 0 では 1 側 (4.3%) で狭窄進行が認められた (Table 1; $p = 0.002$)。

3. 狭窄進行のリスク因子

各因子のオッズ比を Table 2 に示す。血管壁造影効果を認めることが唯一のリスク因子であった ($p = 0.006$)。

4. 画像評価者間の再現性

重み付け κ 係数は 0.917 で再現性に優れていた。

5. 狭窄進行と臨床経過

狭窄進行を認めた患者のうち数名において脱力発作など神経脱落症状が生じ、安静時脳血流量の低下を認め、追加治療が必要となった。

【考察】

もやもや病患者において狭窄部位の血管壁造影強度とその後の狭窄進行との間に相関関係が認められた。

血管壁が造影される機序については、様々な頭蓋内血管障害疾患で報告・推察されている。脳動脈瘤を対象にした高解像度造影 MRI の報告では、不安定な脳動脈瘤（破裂瘤、症候性、フォロー期間中に形状変化あり）は血管壁が造影され、安定している

脳動脈瘤（脳ドックなどで偶発的に発見、フォロー期間中に形状変化なし）は血管壁が造影されないことが示されている。また、動脈硬化性変化による頭蓋内血管狭窄に伴う急性期脳梗塞を呈した症例において、狭窄部位の血管壁が造影されることが報告されている。血管壁が造影される機序については、局所の炎症反応、血管新生、血管透過性亢進による造影剤漏出、プラーク内の栄養血管などの可能性が指摘されている。もやもや病においても、脳梗塞をきたした症例において、急性期に狭窄部位の血管壁が造影されることが報告されている。健常者よりももやもや病の罹患血管では VEGF の発現が多いことが言われており、また、近年発見されたもやもや病感受性遺伝子が血管新生と関わっていることから、血管壁の造影は血管新生と関係があることが示唆される。また、もやもや病は自己免疫疾患を合併することもあり、炎症の関与も示唆される。

本研究は、もやもや病患者の血管壁造影効果が狭窄進行と関係があることを初めて示した論文であるが、造影効果に関しては現時点で解明されていない。血管壁が造影される機序が解明できれば、もやもや病の病因に迫ることができると考えられる。

【結論】

もやもや病患者において狭窄部位の血管壁造影強度とその後の狭窄進行との間に相関関係が認められた。血管壁が強く造影される場合は狭窄進行することが多く、血管壁が造影されない場合殆どの症例で狭窄は進行せず安定していた。