

学位論文

Cholesterol crystal embolism-related cerebral infarction:

Magnetic resonance imaging and clinical characteristics

(コレステロール結晶塞栓症に関連する脳梗塞：MRI と臨床的特徴)

DM17010 近藤 裕子

北里大学大学院医療系研究科医学専攻博士課程

臨床医科学群 脳神経内科学

指導教授 西山 和利

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

## 要旨

【背景】 コレステロール結晶塞栓症関連脳梗塞（Cholesterol crystal embolism-related cerebral infarction, CCE-CI）は特異的な神経学的症状を認めづらいために、診断が困難な症例は少なくない。CCE-CIは上行大動脈または近位大動脈弓に由来するプラークの破裂が原因のひとつと推測され、神経学的徴候として意識障害や運動麻痺の他に、頭痛やめまい、精神状態の変化など非特異的な症状を呈し、確定診断には皮膚や腎臓など脳以外の臓器の生検による病理学的証拠が必要となる。現在に至るまで CCE-CI に対する有効な治療法は確率されていないが、コルチコステロイドや LDL アフェレーシスなどが試みられており、同じ動脈硬化を基盤として発症する一般的なアテローム血栓性脳梗塞（Atherothrombotic cerebral infarction, ACI）の治療法とは大きく異なる。

【目的】 CCE-CI の頭部 MRI と臨床的特徴を明らかにする。同じ動脈硬化を原因とする ACI と比較することで CCE-CI の特徴を明確化し、診断の一助となることを目的とする。

【方法】 2006 年 1 月～2020 年 5 月までの期間に、北里大学病院で病理学的または CCE の臨床基準を満たした患者 37 例のうち頭部 MRI を施行した 10 例と、頭部 MRI で ACI と診断されかつ CTA で大動脈プラークを評価した 110 例の患者の臨床情報を後方視的に検討した。

【結果】 頭部 MRI を施行した CCE の患者 10 例のうち 8 例（80.0%）に頭部 MRI 拡散強調像（Diffusion weighted image, DWI）で高信号を認めた。しかし、DWI 高信号病変のある 2 例の患者では神経学的異常は検出されなかった。CCE-CI 患者では ACI の患者と比較して頭部 MRI DWI で 3 つまたは 2 つの異なる血管支配領域に高信号病変を持っていたのに対し（それぞれ  $p < 0.001$ 、 $p = 0.014$ ）、ACI のほとんどの患者では単一の血管領域に高信号を認めた（ $p < 0.001$ ）。CCE-CI の患者では DWI 高信号病変は 10 mm 未満の大きさが多く認められる傾向にあり、特に 5 mm 未満を主体とした症例が半数を占めた。また、CCE-CI 患者では大動脈瘤の合併（ $p < 0.001$ ）、厚さ 4 mm 以上の上行大動脈または近位大動脈弓のプラーク（ $p = 0.001$ ）、低い eGFR（ $p < 0.001$ ）、好酸球増多（ $p = 0.006$ ）を有意に多く認めた。

【結論】 CCE-CI は神経学的に非特異的な症状であっても頭部 MRI DWI 上で複数の血管領域に散在する小さな高信号を有し、大動脈病変と腎機能低下や好酸球増多を合併していることが特徴であり、本研究で報告したこれらの特徴は CCE-CI の早期診断と治療介入に有用である。

## 目次

	頁
1. 序論 -----	1
1-1. コレステロール結晶塞栓症とは -----	1
1-2. 動脈硬化と脳梗塞 -----	1
1-3. 本研究の目的 -----	1
2. 方法 -----	2
2-1. 対象症例 -----	2
2-2. 評価項目 -----	2
2-3. 頭部MRI DWI高信号病変の分布 -----	2
2-4. 統計分析 -----	3
2-5. 倫理面への配慮 -----	3
3. 結果 -----	3
3-1. 登録された患者の内訳 -----	3
3-2. 頭部MRIを施行したCCE患者10例の臨床的特徴 -----	3
3-3. CCE-CI患者の頭部MRI所見 -----	4
3-4. CCE-CI患者とACI患者背景の比較 -----	4
4. 考察 -----	5
4-1. 異なる血管支配領域に認める脳梗塞の特徴 -----	5
4-2. CCE-CIの脳病変の大きさの特徴 -----	5
4-3. 大動脈アテロームプラークの評価方法 -----	6
4-4. 大動脈のアテロームプラークと頸動脈狭窄の関係 -----	6
4-5. CCE-CIの治療法 -----	6
4-6. 研究の限界 -----	7
5. 総括 -----	7
6. 今後の課題 -----	7
6-1. アテロームプラークの新たな評価方法 -----	7
6-2. 大動脈におけるアテロームプラークの存在部位の検討 -----	8
7. 謝辞 -----	8
8. 引用文献 -----	9
9. 業績目録 -----	10
9-1. 原著論文 -----	10
9-2. 症例報告 -----	11
10. 図表 -----	12

## 1. 序論

### 1-1. コレステロール結晶塞栓症とは

コレステロール結晶塞栓症 (Cholesterol crystal embolism, CCE) は大動脈のアテローム性動脈硬化のプラークが破綻しコレステロール結晶が末梢動脈に詰まることによって生じる疾患である<sup>1</sup>。本症の危険因子としては、動脈硬化の危険因子である加齢 (60 歳以上)、男性、高血圧、喫煙、糖尿病、脂質異常症、冠動脈疾患、末梢動脈疾患、大動脈瘤などが知られている<sup>2,3</sup>。発症には血管内操作、抗凝固療法などの誘発因子がある症例と誘因が明らかでない症例がある<sup>2,4,5</sup>。CCE は動脈硬化性病変の部位や血流に散布されるコレステロール結晶の量、塞栓を生じた臓器によってほとんど症状のないものから複数臓器の虚血症状や炎症反応に基づく症状がみられるものまで臨床症状は多彩で、重症度も異なる。障害臓器として多いのは、腎・四肢皮膚・消化管・中枢神経・網膜などである。腎機能の予後は悪く、30~60%で血液透析となり、末期腎不全に至らなくても腎障害が完全に回復しないことが多い<sup>4,5,6</sup>。確定診断は皮膚生検や腎生検などを行い、組織学的にコレステロール結晶を証明することによる。しかし、生検が困難な症例や臨床症状は合致していても生検によってコレステロール結晶が証明できずに診断に至らない例がある。Scolari らは、一連の臨床的特徴が存在する場合、腎コレステロール塞栓症の診断は組織学的評価なしで行える可能性があるとして述べている<sup>5</sup>。その臨床的特徴は、(1) アテローム性動脈硬化症患者に発生した腎機能低下、(2) 腎機能低下と同時に発症する下腹部や四肢の塞栓症状、(3) 動脈血管造影、心血管手術、抗凝固療法などの誘発因子の存在、である。一方、中枢神経へのコレステロール塞栓は生検が困難なことが多く、生存中に診断するのが困難なことが多い。頭部 MRI の急性期脳梗塞の所見を参考にして、CCE の臨床背景を有した患者を暫定的にコレステロール結晶塞栓症関連脳梗塞 (Cholesterol crystal embolism-related cerebral infarction, CCE-CI) としている。

### 1-2. 動脈硬化と脳梗塞

脳梗塞の原因としては、心房細動など心臓を原因とする心原性脳塞栓、高血圧による細動脈硬化が原因のラクナ梗塞、アテローム性動脈硬化を原因とするアテローム血栓性脳梗塞 (Atherothrombotic cerebral infarction, ACI)、その他、原因不明に分けられる<sup>7</sup>。中でも生活様式の欧米化により男性ではアテローム性動脈硬化による ACI の割合は増加している<sup>8</sup>。その動脈硬化が原因となる疾患の中でも最重症型が CCE である。しかし脳に CCE が生じた場合、いわゆる ACI の臨床とは異なる経過をたどり、原因も ACI ではなくその他に分類される。動脈硬化を基盤とする脳梗塞である CCE-CI と ACI は別な疾患と考えられる。

### 1-3. 本研究の目的

CCE-CI は CCE が中枢神経に生じた疾患である。全身に生じる CCE は皮膚や腎臓などで生検が可能であり、また臨床的な診断基準も提唱されている。しかし CCE-CI は脳の生検が簡単ではなく臨床診断基準も存在しない。このため同じ動脈硬化を基盤とする ACI と比較し、

CCE-CI の画像・臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

## 2. 方法

### 2-1. 対象症例

2006年1月1日から2020年5月31日までの期間に、北里大学病院で病理学的または後述する臨床基準を満たした CCE の患者 37 例と、Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) 分類<sup>7</sup>に基づき ACI と診断されかつ大動脈プラーク評価のために CTA を施行された 110 例の患者の臨床情報を後方視的に検討した。臨床基準は、Scolari らが提唱する 3 徴<sup>5</sup>、①動脈硬化性病変をもつ患者に発症した腎機能障害である、②下腹部または四肢の皮膚に塞栓症状を認める、③動脈血管造影や心血管手術または抗凝固療法などの誘発因子がある、の 3 項目をすべて満たす場合に臨床的に CCE と診断した。自然発症した症例は全例、病理学的に診断された症例のみ抽出した。

### 2-2. 評価項目

年齢、性別、臨床症状、誘発因子、併存疾患（高血圧、脂質異常症、糖尿病、心血管疾患、悪性腫瘍）、常用薬（抗凝固薬、抗血小板薬、脂質異常症治療薬）は医療記録から取得した。対照となる ACI 症例は、同じ期間に頭部 MRI を使用して診断され、CTA 施行によって大動脈プラークを評価した 110 例で構成した。一過性脳虚血発作または CTA を施行されていない患者は除外した。脳卒中中の病型は、TOAST 分類に基づいて診断した。ACI 患者の年齢、性別、併存疾患（高血圧、脂質異常症、糖尿病、心血管疾患、喫煙歴）を医療記録から抽出した。頭部 MRI は、自然発症 CCE の症例は神経学的異常出現時に、医原性 CCE の場合は誘発因子後に施行された。推定糸球体濾過率 (eGFR)、血中好酸球数、低密度リポ蛋白コレステロール (LDL)、糖化ヘモグロビン A1c (HbA1c)、および C 反応性タンパク質 (CRP) を含むデータは、頭部 MRI 撮影日または撮影の 7 日前までに施行された検査データを採用した。高血圧は血圧が 140/90 mmHg 以上または降圧薬の使用、脂質異常症は LDL が 140 mg/dL 以上または脂質異常症治療薬の使用、糖尿病は HbA1c が 6.5%以上または血糖降下薬の使用と定義した。eGFR (mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) は日本人患者に対して検証された式を使用して計算した<sup>9</sup>。病理学的診断は皮膚の病理検査または剖検で小動脈内にコレステロール裂隙を証明<sup>10</sup>された症例をコレステロール結晶に伴う塞栓と判断した。

上行大動脈または近位大動脈弓におけるアテロームプラークと虚血性脳卒中との関連について研究した過去の報告では、明らかな原因のない脳梗塞患者と厚さ 4 mm 以上の大動脈プラークとの関連が強いことが示された<sup>11</sup>。したがって、大動脈の有意なアテローム性動脈硬化症は、大動脈壁の厚さが 4 mm 以上であると定義した。

### 2-3. 頭部 MRI DWI 高信号病変の分布

急性虚血性脳梗塞に関連する DWI 高信号病変は、脳血管支配領域に従って次のように分

類した。

- (1) region 1：片側の前方循環または後方循環のどちらか 1 領域
- (2) region 2：片側の前方循環かつ後方循環、または左右の前方循環の 2 領域にまたがる病変
- (3) region 3：左右の前方循環かつ後方循環を含む 3 領域にまたがる病変

#### 2-4. 統計分析

連続変数は中央値（四分位範囲）として示し、カテゴリー変数は計数と百分率で表示した。連続変数は Mann-Whitney *U* 検定を、カテゴリー変数は Fisher の正確検定を使用して解析した。単変量解析のオッズ比（Odds ratio, OR）は、95%信頼区間（95% confidence interval, 95% CI）とともに計算した。CCE-CI を発症している CCE の患者数が不十分なため、多変量解析は実施しなかった。すべての統計解析は R（The R Foundation for Statistics Computing, Vienna, Austria）の graphical user interface である EZR（埼玉医療センター、自治医科大学、埼玉、日本）<sup>12</sup> を用いた。P 値が 0.05 未満の場合に統計学的有意性があったとした。

#### 2-5. 倫理面への配慮

本研究は、ヘルシンキ宣言の倫理ガイドラインに準拠しており、北里大学医学部・病院倫理委員会によって承認を得た（承認番号 B20-205）。医療記録からの情報は、分析前に匿名化した。

### 3. 結果

#### 3-1. 登録された患者の内訳

北里大学病院の脳神経内科、脳神経外科、皮膚科、腎臓内科、循環器内科、心臓血管外科の 6 つの科で CCE 患者の治療を行っていた。研究期間中、48 例の CCE 患者が病院の医療記録システムに登録され、そのうち 27 例が病理学的に確認され（剖検で 2 例、皮膚生検で 22 例、腎生検で 3 例）、10 例が臨床基準を満たした。残りの 11 例は、病理学的または臨床基準を満たしていないために除外した。病理学的または臨床診断した 37 例の CCE 患者のうち 10 例が頭部 MRI を実施されていた。これらの患者のうち 2 例（2 例とも病理診断された症例）は DWI に高信号病変がなく、別の 2 例は大動脈の動脈硬化性病変の評価を受けていなかった。DWI で高信号病変を有し、CTA または MRA で大動脈プラークの評価を行った残りの 6 例の CCE 患者と、ACI 患者 110 例の比較解析を行った。

#### 3-2. 頭部 MRI を施行した CCE 患者 10 例の臨床的特徴

頭部 MRI を受けた 10 例の CCE 患者の臨床所見および検査特性を表 1 に示した。頭部 MRI を施行した CCE 患者 10 例中 7 例は病理学的に診断し、残りの 3 例は臨床的に診断した。頭部 MRI で 8 例に脳病変を認め、そのうち 6 例に神経症状を認めた。症状として意

識障害や片麻痺、構音障害、めまいを認め、残りの 2 例には無症状であった。9 例でチアノーゼや網状皮斑を含む皮膚病変が確認された。血液検査では eGFR は全例で低下しており、好酸球増多は 5 例で認めた。頭部 MRI DWI で高信号を認めた 8 例中 5 例で異なる 3 つの血管支配領域に高信号を認めた。残りの 3 例は 2 つの血管支配領域に高信号を認めた。誘発因子は 7 例で認められ、冠動脈造影が 2 人、経皮的冠動脈インターベンションが 2 人、腹部大動脈切除およびグラフト挿入術が 1 人、頸動脈ステント留置術が 1 人、抗凝固薬治療が 1 人であった。残りの 3 例は自然発症した。DWI で高信号病変を有し、大動脈に関して CTA または MRA 評価を受けた 6 人のすべての患者で、上行大動脈または近位大動脈弓に厚さ 4 mm 以上の動脈硬化性プラークを認めた。

### 3-3. CCE-CI 患者の頭部 MRI 所見

頭部 MRI を施行した 10 例中 8 例に急性期脳梗塞所見である DWI 高信号域を認めた。異常を認めた 8 例の患者の代表的な頭部 MRI DWI を図 1 に示す。5 例の患者 (No. 2, 4, 6, 7, 8) は 3 つの血管支配領域に複数の高信号病変を認め、残りの 3 例の患者 (No. 1, 3, 5) は 2 つの血管支配領域に高信号病変を認めた。図 2 は各患者の DWI 病変数をサイズ毎に示したものである。本研究の CCE-CI 患者では、10 mm 未満の大きさの高信号病変が多く認められる傾向にあり、特に 5 mm 未満を主体とした症例が半数を占めた。テント上の病変は主に皮質境界域と大脳基底核や視床を含む深部穿通枝領域にみられ、テント下の病変は小脳と橋にみられた。これらの患者のうち 6 例では T2\*強調画像も撮影されたが、DWI 高信号病変に対応する出血性病変は確認されなかった。

### 3-4. CCE-CI 患者と ACI 患者背景の比較

表 2 は大動脈に関して CTA または MRA を受けた CCE-CI 患者 6 例と ACI 患者 110 例を比較した結果である。CCE-CI 患者では ACI 患者と比較して胸部または腹部大動脈瘤の有病率が高かった (OR = 35.2, 95%CI 3.6-1760.6)。また、厚さ 4 mm 以上の上行大動脈または近位大動脈弓のプラークを有意に多く認めた ( $p = 0.001$ )。さらに、CCE-CI 患者では eGFR が有意に低く ( $p < 0.001$ )、より頻繁に好酸球増多を認めた ( $p = 0.006$ )。次に、頭部 MRI DWI において有意に 3 つまたは 2 つの異なる血管支配領域に DWI 高信号病変を持っていたのに対し (それぞれ  $p < 0.001$  および  $p = 0.014$ )、ACI 患者の大部分は単一の血管領域に脳梗塞を認めた ( $p < 0.001$ )。ACI の患者では 3 つの血管支配領域にまたがる病変は認めず、8.2% ( $n = 9$ ) のみが 2 つの異なる血管支配領域に病変を認め、大多数の 91.8% ( $n = 101$ ) は 1 つの血管領域のみに病変を認めた。一方で、CCE-CI 患者では ACI と比較して片麻痺 (OR = 0.055, 95%CI 0.001-0.521)、総頸動脈や内頸動脈の狭窄や不安定プラーク (OR = 0.041, 95%CI 0.001-0.394) の有病率は低かった。



#### 4. 考察

CCE-CI の患者は ACI の患者と比較して、3 または 2 つの異なる血管支配領域に 10 mm 以下の複数の DWI 病変の出現率が有意に高いこと、明らかに異なる臨床的特徴を有していることが示された。脳は安易に組織生検することが困難な臓器であるため、脳梗塞の診断は臨床所見と画像所見が重要となる。これまで CCE-CI は頭部 MRI で複数の小梗塞を認める概念は報告されているが、ACI と比較した DWI 病変の詳細な特徴を記した研究はない。

##### 4-1. 異なる血管支配領域に認める脳梗塞の特徴

以前の研究で、両側の前方循環と後方循環の 3 領域に DWI 病変を持つ 41 例の患者について、脳梗塞の原因を分析した報告がある<sup>13</sup>。19 の異なる病因が特定され、最も多かったのが悪性腫瘍 22% (n = 9)、次いで術後脳梗塞 15% (n = 6)、低酸素性虚血性損傷 12% (n = 5)、心内膜炎 10% (n = 4)、転移性脳腫瘍 7% (n = 3)、心房細動 5% (n = 2)、HIV 関連脳梗塞 5% (n = 2) であった。3 領域梗塞を“Three territory sign”と称し、この特徴を有す頭部 MRI 所見の患者の約 1/5 は悪性腫瘍に伴う血液凝固異常で発生する脳梗塞 (Trousseau syndrome) に関連していると報告された。一方で、残りの約 4/5 の病因の中に大動脈弓の著明なアテロームに伴う脳梗塞 (n = 1)、術後脳梗塞 (脳動脈瘤コイル術後 n = 1、心臓手術後 n = 4、大動脈瘤術後 n = 1) が含まれており、これらの 7 例 (17%) の中にはコレステロール結晶塞栓症が病因である症例が含まれていた可能性がある。また、複数の脳梗塞病変を認めた場合に、原因として心房細動を疑う臨床医が多いが、心房細動に伴う脳梗塞は 1 領域梗塞が 79% を占め、2 または 3 領域梗塞は 21% という研究結果が報告されている<sup>14</sup>。従って、2 または 3 領域に脳梗塞を認めた場合には、悪性腫瘍や心内膜炎、心房細動などを鑑別に挙げると同時に CCE-CI を疑い、大動脈のプラークの評価を行うことが推奨される。

##### 4-2. CCE-CI の脳病変の大きさの特徴

剖検で確定された CCE-CI の研究<sup>15</sup>では、神経症状発症後に頭部 CT (13 例) または頭部 MRI (4 例) を施行した 17 例のうち 10 例で異なる血管支配領域または境界領域に複数の小梗塞を認め、1 例で単一の梗塞を認めた。同研究では CCE-CI に関与した動脈直径は 25~500  $\mu\text{m}$  (平均 107  $\mu\text{m}$ ) であったと報告された。一方、ラクナ梗塞の病理学的研究<sup>16</sup>では、直径 2~5 mm の小さな梗塞の血管の口径は 40~200  $\mu\text{m}$  であるのに対し、5 mm 以上のラクナ梗塞では 200~850  $\mu\text{m}$  の血管閉塞に関連すると報告された。さらに、ヒト大動脈腎動脈内膜切除標本を使用した *ex vivo* 研究<sup>17</sup>では、腎動脈血管形成術中に放出されるアテローム断片の数は、断片サイズが小さくなるにつれて増加することが示された。具体的には、放出されるアテローム断片の数は、500~1000  $\mu\text{m}$  の大きさは数十個であるのに対して、100~500  $\mu\text{m}$  の大きさは数百個、20~100  $\mu\text{m}$  の大きさの断片は数百~一万個であったことを示した。本研究で 10 mm 未満の DWI 高信号病変が多数認められる傾向であった理由として、500  $\mu\text{m}$  未満の小血管閉塞が生じやすいことが原因と推測された。一方、本研究では 15 mm を超える中型

の梗塞病変も認められたが、小さなコレステロール結晶塞栓の病変が集簇してやや大きめの病変として MRI に写る、もしくはコレステロール結晶を含んだ血栓が穿通枝より太い血管を閉塞し中型の脳梗塞を生じた、と考えられた。また剖検で診断された CCE-CI 患者 15 例の研究<sup>18</sup>で 13 例が出血性脳梗塞を示したのに対し、本研究では DWI 高信号病変に一致する出血の所見 (T2\*低信号) は認められなかった。本研究において DWI 高信号病変は明確な神経症状を示さない患者にも観察されており、私たちの研究で示した頭部 MRI の特徴は CCE-CI の診断に有用であると考ええる。

#### 4.3. 大動脈アテロームプラークの評価方法

経食道心エコー検査は、大動脈プラークを動的に評価することができる優れた検査であるが、上行大動脈の遠位部分が気管に遮られるために観察が困難である場合があること、CT 検査と異なり常時施行可能な検査ではないこと、また半侵襲的な検査のために繰り返し評価することが難しい検査でもある。一方、CTA は可動性プラークを評価する点は経食道心エコー検査に劣るが、迅速に大動脈全長のプラークの形態を写し出す有用な検査である<sup>19</sup>。本研究では、以前の経食道心エコー検査を利用した研究結果<sup>11</sup>をもとにして複雑なアテロームプラークの厚さを 4 mm 以上と定義したが、経食道心エコー検査で測定しているプラークは内膜中膜複合体厚 (IMT) であり、CTA では大動脈壁の外膜と内膜中膜の境界が描出されないため、本研究では大動脈の最大壁サイズでプラークの厚さを測定した。CCE の患者で脳梗塞を認めた症例のプラークは 6 mm 以上の厚さ (範囲 6.5~15.7 mm) であったのに対し、脳梗塞を認めなかった No.10 の症例ではプラークの厚さは 4.5 mm であった。大動脈壁の厚さは性別や年齢によって厚さが変化し、アテローム性動脈硬化症の主要な危険因子のない正常体重成人の平均壁厚は  $1.18 \pm 0.18$  mm と報告されている<sup>20</sup>。したがって No.10 の症例のプラークは大動脈壁の外膜の厚さを考慮すると実際には 4.5 mm より小さい、すなわち 4 mm 未満であり脳梗塞を起こすリスクが高くない症例だった可能性が考えられた。

#### 4.4. 大動脈のアテロームプラークと頸動脈狭窄の関係

本研究では CCE-CI は ACI と比較して頸動脈狭窄の有病率が低かった。神経疾患患者における大動脈の潰瘍性プラークの発生率を調査した研究<sup>21</sup>では、大動脈弓の潰瘍性プラークと頭蓋外内頸動脈狭窄の存在は相関していなかった。また、虚血性脳卒中患者を対象とした研究<sup>22</sup>では、頸動脈狭窄の重症度と近位大動脈弓の 4 mm 以上のプラークの存在に関連は認められなかった。以上のことから、大動脈と頸動脈は共にアテローム性動脈硬化症のマーカーとして利用されているが、それぞれの重症度が相関していないことが報告されており、より厚いプラークの形成にはそれぞれ異なるメカニズムがあるのではないかと推測される。

#### 4.5. CCE-CI の治療法

CCE-CI は進行した重度の動脈硬化に続発するため予後は不良である。CCE-CI 治療に関す

る大規模な研究は存在しないが、小規模な調査ではコルチコステロイド<sup>23</sup>や LDL アフェレーシス<sup>24</sup>の有効性が報告されており、ACIを含む他のタイプの脳梗塞とは治療法が大きく異なるため、早期診断が重要である。また、大動脈プラークを安定化させる二次予防としてこれまでに実証されている治療は、頸動脈や冠動脈のプラークと同様にスタチンによる脂質制御である。厚さ 4 mm 以上の大動脈プラークを持つ脳卒中後の患者にロスバスタチン 5 mg を 6 ヶ月間使用した研究<sup>25</sup>では、顕著な LDL-C の低下と大動脈アテロームプラークの安定化が示された。さらに、アテローム性動脈硬化症を伴う虚血性脳卒中または TIA 後の患者の研究<sup>26</sup>では、目標 LDL コレステロール値が 70 mg/dL 未満の患者でその後の心血管イベントのリスクが低かったことが報告されている。CCE-CI の再発を予防するために、カテーテル検査などの侵襲的処置や治療を避け代替手段を選択することも重要である。

#### 4-6. 研究の限界

本研究にはいくつかの制限がある。第一に、単一施設の後方視的観察研究であり、サンプル数が少ない点である。第二に、CCE-CI を脳の病理学的検査で確認をした症例は 2 例のみであること、また CCE と臨床診断した症例が含まれており、CCE-CI の診断の不確かさがある点である。第三に、心原性脳塞栓症や悪性腫瘍関連の脳梗塞などの ACI 以外の病因に関連する脳梗塞との比較ができなかった点である。第四に、CCE-CI に関連していた可能性のあるすべての交絡因子や要因の影響を評価できなかった。最後に、頭部 MRI の撮影の適応は一部の症例が神経学的に無症候または非特異的であり、選択バイアスが排除されなかった。

以上のような制限があるが、本研究は CCE-CI の頭部 MRI の特徴を詳細に記した最初の報告である。CCE-CI を他の要因から生じる脳卒中との鑑別に有用であり、必要な治療を早期に開始し、臨床転帰を改善しうる可能性がある。

### 5. 総括

CCE-CI は頭部 MRI で異なる血管支配領域に複数の DWI 上高信号を認め、かつ 10 mm 未満の小さな脳梗塞を多数認める傾向にあり、一血管支配領域に比較的広範囲の梗塞を認める ACI と明らかに異なった。共に動脈硬化を原因とする ACI と比較すると、CCE-CI では上行大動脈または近位大動脈弓に 4 mm 以上のプラークを持ち、動脈瘤の高い罹患率、低い eGFR、好酸球増多を認めた。

### 6. 今後の課題

#### 6-1. アテロームプラークの新たな評価方法

動脈内のアテロームプラークを評価する新しい方法として、血管内非閉塞性血管内視鏡がある。非閉塞性血管鏡 (non-obstructive angioscopy, NOA) を使用して大動脈のアテローム

プラークを視覚化しプラークの状態を評価することが可能な検査である。CTA と比較し空間分解能が高く動的にプラークを評価することができるため、プラークの詳細な評価や、治療によるプラークの経時的な状態を評価することなどが期待される。NOA を使用して採取されたアテローム性物質の研究から、冠動脈疾患またはその疑いのある患者において大動脈内の不安定プラークからの破片の無症候性放出の発生率は約 80%であると報告された<sup>27</sup>。採取されたコレステロール結晶を含むアテロームプラークまたはプラークから遊離した単層あるいは多層コレステロール結晶が全身臓器の小動脈閉塞や炎症を引き起こし、それが蓄積することによって無症候から症候性の臓器障害につながり、加齢による臓器の段階的な障害の原因のひとつになっている可能性が推測されている<sup>28</sup>。今後は、採取したコレステロール結晶を含むアテロームプラークを利用した新たな治療戦略の検討が必要であると考えられる。

## 6-2. 大動脈におけるアテロームプラークの存在部位の検討

大動脈のアテロームプラークから生じる脳梗塞の最近の研究では、近位下行大動脈からの逆行性脳梗塞の報告がある。4D flow MRI を使用した 20~80 歳までの一般集団を対象とした研究では近位下行大動脈からの拡張期逆行性血流は非常に頻繁（左鎖骨下動脈への逆流は 98%、左総頸動脈への逆流は 41%、腕頭動脈への逆流は 31%）に認められ、加齢とともに増加すること報告されている<sup>29</sup>。拡張期逆行性血流は左鎖骨下動脈起始部遠位から平均的に  $22 \pm 11.2$  mm 下流から発生したが、一部の患者では 50 mm 下流から鎖骨下動脈起始部、40 mm 下流から腕頭動脈起始部に到達することも示された。逆行性血流と大動脈の複雑なプラークは共に年齢依存的に増加することから、今後は潜在的な脳梗塞の重要なメカニズムのひとつとして考慮していく必要がある。

## 7. 謝辞

本研究を遂行するにあたり終始熱心な御指導を賜りました北里大学医学部脳神経内科学の西山和利教授、研究の提案・論文の方向性を的確に示し論文作成に多くの御指導くださりました阿久津二夫先生、研究の枠組み・進め方・データ解析・論文作成など多くの御指導を頂きました神崎真実先生に心より感謝申し上げます。データ管理や研究のあり方について御指導頂きました金澤直美さん、研究の進め方で議論を交わしご助言頂きました井島大輔先生、碓井遼先生、木村文将先生、白井耕太郎先生、研究に賛同し惜しめない情報提供と助言を下されました北里大学医学部皮膚科学の天羽康之教授、腎臓内科学の竹内康雄教授、脳神経外科学の隈部俊宏教授、循環器内科学の阿古潤哉教授、心臓血管外科学の宮地鑑教授に心から御礼申し上げます。研究が円滑に進むように多くの助言と支援をして下さり、また大学院の事務手続きや研究費を管理して頂きました丹羽良江さんに深く感謝申し上げます。誠にありがとうございました。

## 8. 引用文献

1. Liew YP, Bartholomew JR. Atheromatous embolization. *Vasc Med* 2005;10:309-26.
2. Fine MJ, Kapoor W, Falanga V. Cholesterol crystal embolization: a review of 221 case in the English literature. *Angiology* 1987;38:769–84.
3. Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW, Ratliff NB, Boylan M, Piedmonte MR, Lytle BW, Loop FD. Atheroembolism from the ascending aorta: An emerging problem in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1104–11.
4. Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C. Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:840-50.
5. Scolari F, Ravani P, Gaggi R, Santostefano M, Rollino C, Stabellini N, et al. The challenge of diagnosing atheroembolic renal disease: clinical features and prognostic factors. *Circulation* 2007;116:298-304.
6. Mayo RR, Swartz RD. Redefining the incidence of clinically detectable atheroembolism. *Am J Med* 1996;100:524-529.
7. Adams Jr HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in acute stroke treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
8. Kubo M, Hata J, Doi Y, Tanizaki Y, Iida M, Kiyohara Y. Secular trends in the incidence of and risk factors for ischemic stroke and its subtypes in Japanese population. *Circulation* 2008;118:2672-8.
9. Matsuo S, Imai E, Horio M, Yasuda Y, Tomita K, Nitta K, et al. Collaborators developing the Japanese equation for estimated GFR. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am. J. Kidney Dis* 2009;53: 982-92.
10. Scolari F, Tardanico R, Zani R, Pola A, Viola BF, Movilli E, et al. Cholesterol crystal embolism: a recognizable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;36:1089-1109.
11. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994;331:1474-9.
12. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software ‘EZR’ for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013;48:452-8.
13. Finelli PF, Nouh A. Three-territory DWI acute infarcts: diagnostic value in cancer-associated hypercoagulation stroke (trousseau syndrome). *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:2033-6.
14. Nouh AM, Staff I, Finelli PF. Three territory sign: an MRI marker of malignancy-related ischemic stroke (trousseau syndrome). *Neurol Clin Pract* 2019;9:124-8.
15. Ezzeddine MA, Primavera J.M., Rosand J, Hedley-Whyte ET, Rordorf G. Clinical characteristics of pathologically proved cholesterol emboli to the brain. *Neurology* 2000;54:1681-3.
16. Fisher CM. Lacunar Infarcts – A Review. *Cerebrovasc Dis* 1991;1:311-20.

17. Hiramoto J, Hansen KJ, Pan XM, Edwards MS, Sawhney R, Rapp JH. Atheroemboli during renal artery angioplasty: an ex vivo study. *J Vasc Surg* 2005;41:1026-1030.
18. Masuda J, Yutani C, Ogata J, Kuriyama Y, Yamaguchi T. Atheromatous embolism in the brain: a clinicopathologic analysis of 15 autopsy cases. *Neurology* 1994;44:1231-7.
19. Chatzikonstantinou A, Krissak R, Flüchter S, Artemis D, Schaefer A, Schoenberg SO, et al. CT Angiography of the Aorta Is Superior to Transesophageal Echocardiography for Determining Stroke Subtypes in Patients with Cryptogenic Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis* 2012;33:322-8.
20. Jeltsch M, Klass O, Klein S, Feuerlein S, Aschoff AJ, Brambs HJ, et al. Aortic wall thickness assessed by multidetector computed tomography as a predictor of coronary atherosclerosis. *2009;25:209-17.*
21. Amarengo P, Duyckaerts C, Tzourio C, Hélin D, Bousser, MG, Hauw JJ. The Prevalence of Ulcerated Plaques in the Aortic Arch in Patients with Stroke. *N Engl J Med* 1992;326:221-5.
22. Amarengo P, Cohen A, Tzourio C, Bertrand B, Hommel M, Besson G, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *1994;331:1474-9.*
23. Koga J, Ohno M, Okamoto K, Nakasuga K, Ito H, Nagafuji K, et al. Cholesterol embolization treated with corticosteroids: two case reports. *Angiology* 2005;56:497-501.
24. Ishiyama K, Sato T, Yamaguchi T, Taguma Y. Efficacy of low-density lipoprotein apheresis combined with corticosteroids for cholesterol crystal embolism. *Clin Exp Nephrol* 2007;21:228-35.
25. Ueno Y, Yamashiro K, Tanaka Y, Watanabe M, Miyamoto N, Shimada Y, et al. Rosuvastatin may stabilize atherosclerotic aortic plaque: transesophageal echocardiographic study in the EPISTEME trial. *Atherosclerosis* 2015;239:476-82.
26. Amarengo P, Kim JS, Labreuche J, Charles H, Abtan J, Béjot Y, et al. A Comparison of Two LDL Cholesterol Targets after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2020;382:9-19.
27. Komatsu S, Yutani C, Ohara T, Takahashi S, Takewa M, Hirayama A, et al. Angioscopic Evaluation of Spontaneously Ruptured Aortic Plaques. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:2893-902.
28. Komatsu S, Takahashi S, Yutani C, Ohara T, Takewa M, Hirayama A. *J Cardiol* 2020;75:344-51.
29. Harloff A, Hagenlocher P, Lodemann T, Hennemuth A, Weiller C, Hennig J, et al. Retrograde aortic blood flow as a mechanism of stroke: MR evaluation of the prevalence in a population-based study. *Eur Radiol* 2019;29:5172-9.

## 9. 業績目録

### 9-1. 原著論文

1. Kondo Y, Kanzaki M, Ishima D, Usui R, Kimura A, Usui K, Amoh Y, Takeuchi Y, Kumabe T, Ako J, Miyaji K, Nishiyama K, Akutsu T. Cholesterol crystal embolism-related cerebral infarction: Magnetic resonance imaging and clinical characteristics. *eNeurologicalSci* 2021;25:

100388.

9-2. 症例報告

1. Shimizu T, Kondo Y, Kanazawa N, Kaneko A, Tominaga N, Nagai M, Iizuka T, Nishino I, Nishiyama K. Anti-HMGCR myopathy following acute Epstein-Barr virus infection. *Muscle Nerve* 2020;61:E5-8.
2. 碓井遼, 阿久津二夫, 井島大輔, 北村英二, 金子淳太郎, 中村幹昭, 柳田敦子, 金子厚, 近藤裕子, 須賀裕樹, 高橋和沙, 永井俊行, 山本大輔, 西山和利. 可逆性脳血管攣縮症候群を合併し, くも膜下出血と脳梗塞を同時発症した左前大脳動脈解離の 1 例. *脳卒中* 2019;41:120-3.
3. Kitamura E, Kondo Y, Kanazawa N, Akutsu T, Nishiyama K, Iizuka T. Autoimmune Encephalitis as an Extra-articular Manifestation of Rheumatoid Arthritis: A Case Report. *Intern Med* 2019;58:1007-9.

10. 图表

Table 1. Clinical and laboratory features of CCE-related cerebral infarction

Patient No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Age, y	71	68	75	70	71	79	77	84	66	81
Sex	M	M	M	M	M	M	F	M	M	F
<b>Clinical presentation</b>										
<b>Skin lesions</b>										
Toe petechiae and ischemia	+	NA	+	+	+	+	+	+	+	+
Livedo reticularis on the lower legs and feet	+	NA	+	+	+	-	+	-	-	+
<b>Extracutaneous findings</b>										
Renal dysfunction	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Retinal lesions	NA	-	-	-	+	NA	NA	NA	NA	NA
Conjunctival petechiae	NA	-	-	-	+	NA	NA	NA	NA	NA
Consciousness disturbance	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-
Cognitive impairment	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Hemiparesis	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-
Hemodialysis	+	+	+	+	-	-	-	-	+	-
<b>Laboratory findings</b>										
Urinalysis	normal	protein 2+, RBC 4/HPF, WBC <5/HPF, waxy casts 1+	NA	NA	NA	protein 2+, RBC 2/HPF, WBC <5/HPF, hyaline casts 1+	protein 2+, RBC >100/HPF, WBC <5/HPF, hyaline casts 1+	protein -, RBC NA, WBC <5/HPF	protein 2+, RBC 4/HPF, WBC >100/HPF	NA
eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	9.9	5.2	17.0	4.6	42.0	39.5	28.7	39.0	12.9	27.0
Blood eosinophil count, cells/ $\mu$ L	1800	1460	991	2151	482	441	25	35	110	638
CRP, mg/dL	0.31	10.95	2.36	0.47	0.24	0.17	1.90	0.87	1.47	0.49
Precipitating factors	vascular surgery	-	CAG	-	CAS	anti-coagulation	CAG	PCI	-	PCI



Days to MRI after precipitating factors	47	-	9	-	0	239	0	0	0	-	42
Diagnostic procedures	autopsy	autopsy	skin biopsy	skin biopsy	skin biopsy	clinical	clinical	clinical	clinical	skin biopsy	skin biopsy
<b>Comorbid conditions</b>											
Hypertension	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Dyslipidemia	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Diabetes mellitus	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+
Coronary artery disease	-	-	+	-	+	-	+	+	+	-	+
Atrial fibrillation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Anticoagulant use	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
Antiplatelet drug use	-	+	+	-	+	-	+	+	+	-	-
Positive history of smoking	+	+	+	+	+	+	NA	NA	NA	+	+
Malignancy	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Neuroradiological findings</b>											
High-signal lesions on DWI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Supratentorial lesion on MRI	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-
Infratentorial lesion on MRI	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-
CTA performed	+	+	(MRA)	-	+	+	+	+	-	-	+
Plaque of ascending aorta and/or proximal arch	+	+	+	NA	+	+	+	+	NA	NA	+
Aortic aneurysm (TAA,AAA)	+	+	+	NA	-	+	+	+	NA	NA	-
CCA, ICA stenosis, or vulnerable plaque	-	-	-	NA	+	-	-	-	NA	NA	+

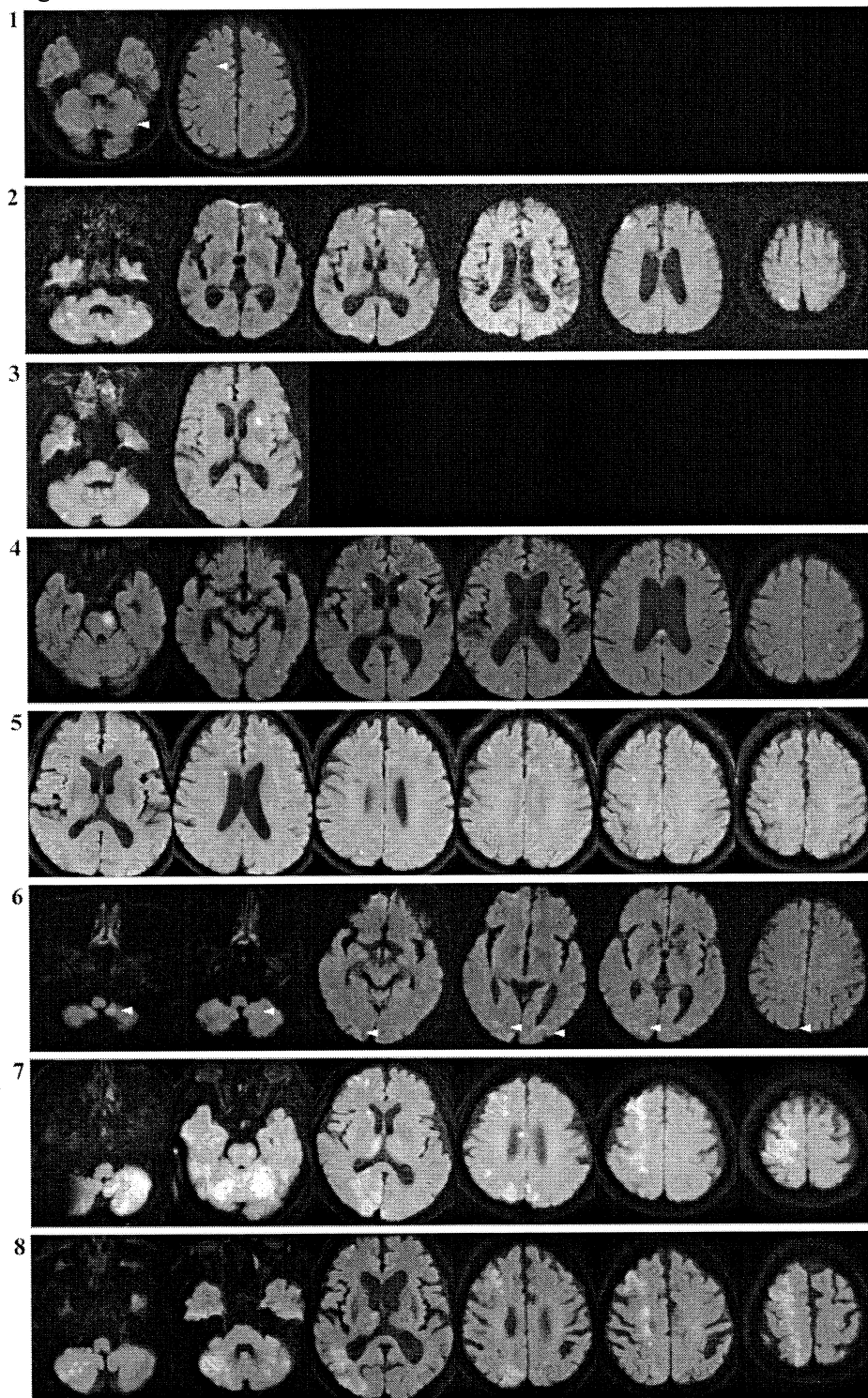
Abbreviations: CCE, cholesterol crystal embolism; NA, not applicable; RBC, red blood cell; HPF, high-power field; WBC, white blood cell; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRP, C-reactive protein; CAG, coronary angiogram; CAS, carotid artery stenting; PCI, percutaneous coronary intervention; DWI, diffusion-weighted image; CTA, computed tomography; MRA, magnetic resonance angiography; TAA, thoracic aortic aneurysm; AAA, abdominal aortic aneurysm; CCA, common carotid artery; ICA, internal carotid artery

Table 2. Comparison of CCE-related CI and ACI clinicodemographic features

Variables	CCE-related CI (n = 6)	ACI (n = 110)	p-value
Age, y (IQR)	73 (71–76.5)	73 (68.25–79.0)	0.940
>75 y, n (%)	3 (50)	50 (45.5)	1.000
Male sex, n (%)	5 (83.3)	91 (82.7)	1.000
<b>Comorbid conditions, n (%)</b>			
Hypertension	6 (100)	94 (85.5)	0.594
Dyslipidemia	6 (100)	64 (58.2)	0.080
Diabetes mellitus	3 (50)	41 (37.3)	0.672
Coronary artery disease	3 (50)	21 (19.1)	0.102
Positive history of smoking	5/5 (100)	75/108 (69.4)	
Atrial fibrillation	0 (0)	6 (5.5)	1.000
Anticoagulant use	1 (16.7)	5 (4.5)	0.278
Antiplatelet drug use	4 (66.7)	37 (33.6)	0.183
Hemodialysis	3 (50)	0 (0)	<0.001***
<b>Laboratory and clinical data</b>			
eGFR, mL/min/1.73m <sup>2</sup>	22.9 (11.7–36.8)	64.4 (51.8–76.9)	<0.001***
Blood eosinophil count, cells/ $\mu$ L	736.4 (451.0–1342.4)	121.6 (57.9–196.1)	0.006**
CRP > 1.0 mg/dL, n (%)	3 (50)	18 (16.4)	0.072
Consciousness disturbance	2 (33.3)	33 (30)	1.000
Hemiparesis	1 (16.7)	87 (79.1)	0.003**
Malignancy	0 (0)	16 (14.5)	0.594
<b>Neuroradiological findings</b>			
Plaque of ascending aorta and/or proximal arch	6 (100)	34 (30.9)	0.001**
Aortic aneurysm (TAA, AAA)	5 (83.3)	13 (11.8)	<0.001***
CCA, ICA stenosis, or vulnerable plaque	1 (16.7)	92 (83.6)	0.001**
Supratentorial lesion on MRI	6 (100)	98 (89.1)	1.000
Infratentorial lesion on MRI	5 (83.3)	13 (11.8)	<0.001***
1 vascular territory DWI lesions	0 (0)	101 (91.8)	<0.001***
2 vascular territories DWI lesions	3 (50)	9 (8.2)	0.014*
3 vascular territories DWI lesions	3 (50)	0 (0)	<0.001***

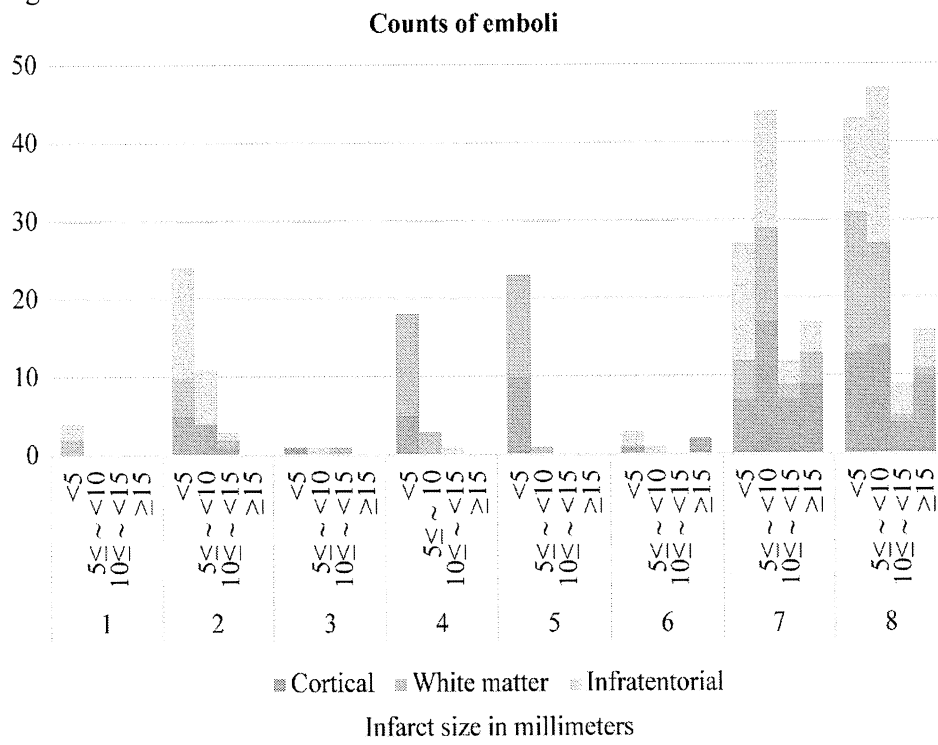
Abbreviations: CCE, cholesterol crystal embolism; CI, cerebral infarction; ACI, atherosclerotic cerebral infarction; IQR, interquartile range; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CRP, C-reactive protein; TAA, thoracic aortic aneurysm; AAA, abdominal aortic aneurysm; CCA, common carotid artery; ICA, internal carotid artery; DWI, diffusion-weighted imaging

Figure 1



Representative axial diffusion-weighted magnetic resonance images from patients with CCE-CI showing infarcts in multiple vascular territories: Five patients (Nos. 2, 4, 6, 7 and 8 from Table 1) developed multiple infarcts in three territories (arrowhead), while three others (Nos. 1, 3, and 5 from Table 1) developed infarcts in two territories.

Figure 2



Distribution of DWI lesions: The vertical axis indicates the number of DWI lesions stratified by size for each patient.