

学位論文要旨

氏名 近藤 裕子



論文題目

「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)

指導教授承認印

西山和利



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)

氏名 近藤 裕子

【背景】コレステロール結晶塞栓症 (Cholesterol crystal embolism, CCE) は大動脈の動脈硬化性プラークが破裂し、コレステロール結晶が末梢の小動脈を閉塞することで腎臓や下肢の皮膚、脳などに虚血および炎症の両方を引き起こす疾患である。CCE は通常、動脈内処置または抗凝固療法後に発症するが、自然発症することもある。CCE の原因となるプラークは下行大動脈で検出されることが多く、臨床的特徴として主に腎機能障害や Livedo などの皮膚症状を下肢に認める頻度が高い。一方、CCE 関連脳梗塞 (CCE-related cerebral infarction, 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ている。CCE-CI の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する。現在に至るまで CCE に対する有効な治療法は確立されていないが、コルチコステロイドなどの抗炎症薬、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。加えて、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ことから、CCE-CI の診断を困難にしている。

【目的】CCE-CI は特異的な症状を認めづらいため、診断されていない症例がある一定数存在すると推測される。同じ動脈硬化が原因で生じる ACI と比較し、CCE-CI の画像および臨床的特徴を明らかにすることで、CCE-CI の診断の一助となることを目的とする。

【方法】2006 年 1 月から 2020 年 5 月までの期間に、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、TOAST 分類に基づき ACI と診断された 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、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り、②下腹部または四肢の皮膚に塞栓症状を認め、③動脈血管造影や心血管手術、抗凝固療法などの誘発因子がある、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とした。病理学的または臨床的に診断された CCE 患者 37 例のうち、頭部 MRI を施行された症例は 10 例であった。10 例中 8 例に頭部 MRI 拡散強調画像 (Diffusion weighted image, DWI) で高信号を認めた。8 例のうち大動脈プラークを評価するために CTA または MRI を施行した 6 例と、CTA を施行した ACI 患者 110 例を比較検討した。

【結果】頭部 MRI を施行した CCE 患者 10 例中 7 例は病理学的に診断され、残りの 3 例は臨床的に診断した。頭部 MRI で脳病変を認めた 8 例のうち 6 例に神経症状を認め、症状として意識障害や片麻痺、構音障害、めまいを認めた。残りの 2 例には神経症状を認めなかった。血液検査では eGFR は全例で正常値を下回り、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。また、本研究の CCE-CI 患者では頭部 MRI DWI において、10mm 未満の大きさ（特に 5mm 未満を主体とした症例が半数を占めた）の高信号病変が多く認められる傾向にあった。

ACI の患者との比較では、CCE-CI 患者では胸部または腹部大動脈瘤、厚さ 4mm 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高く認めた（それぞれ $p < 0.001$ および $p = 0.001$ ）。また、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（ $p = 0.006$ ）。CCE-CI 患者では ACI と比較して、頭部 MRI DWI において有意に 3 つまたは 2 つの異なる血管領域に 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 のほとんどの患者では単一の血管領域に脳梗塞を認めた（ $p < 0.001$ ）。また、CCE-CI 患者では ACI と比較して頸動脈狭窄または頸動脈の不安定プラークの低い有病率を示した（ $p = 0.001$ ）。

【考察】本研究で組織学的または臨床的に診断された CCE-CI 患者は、頭部 MRI DWI で異なる 3 つの血管支配領域（左右の前方循環と後方循環）または 2 つの血管支配領域（両側の前方循環、または左右どちらかの前方循環と後方循環）に複数の高信号を認めた。テント上では主に皮質境界領域と深部穿通枝領域（大脳基底核や視床）、テント下では小脳と橋に高信号が分布していた。

剖検で確定された CCE-CI の研究では、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と報告した。また、この剖検研究では CCE-CI に関与した動脈直径は 25~500 μm （平均 107 μm ）であった報告した。一方ラクナ梗塞の病理学的報告では、直径 2~5mm の小さな梗塞の血管の口径は 40~200 μm であるのに対し、5mm 以上のラクナ梗塞では 300~850 μm の血管閉塞に関連すると報告した。ヒト大動脈腎動脈内膜切除標本を使用した ex vivo 研究では、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を示した。この研究で放出されるアテローム断片の数は、500~1000 μm の大きさは数十個であるのに対して、100~500 μm の大きさは数百個、20~100 μm 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 10mm 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 μm 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。本研究では、DWI 高信号病変は神経症状を示さない患者にも観察されており、本研究で示した頭部 MRI の特徴は CCE-CI の診断に有用であると推測される。

CCE-CI は進行した重度のアテローム性動脈硬化症に続発するため予後は不良である。

CCE-CI の治療法としてコルチコステロイドや LDL アフェレーシス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。

【結語】 CCE-CI は頭部 MRI DWI で異なる血管支配領域に複数の脳病変を認め、かつ 10mm 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 4mm 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。

