

# 論文内容要旨

## Clinicopathological Insights From Vessel Wall Imaging of Unruptured Intracranial Aneurysms

(未破裂動脈瘤の血管壁イメージングによる臨床病理学的洞察)

Stroke, 49(10):2516-2519,2018.

主指導教員：丸山 博文 教授  
(医系科学研究科 脳神経内科学)  
副指導教員：栗井 和夫 教授  
(医系科学研究科 放射線診断学)  
副指導教員：坂本 繁幸 講師  
(広島大学病院 脳神経外科学)

下永 皓司

(医歯薬保健学研究科 医歯薬学専攻)

【背景・目的】脳血管疾患の一つであるくも膜下出血は、多くが脳動脈瘤の破裂によって発症し、約半数は死亡し生存者の半数に何らかの後遺症をきたす疾患である。それ故、脳動脈瘤を破裂前に発見し治療することにより、くも膜下出血を予防することは有益と考えられる。一方で、一般的な未破裂脳動脈瘤の破裂率は1%前後であるため、未破裂脳動脈瘤の手術治療に関連する合併症の頻度は無視できず (morbidity 0~20%, mortality 0~3%)、治療適応に関する層別化が重要となっている。最近の基礎研究により、脳動脈瘤の病態解明が進んでおり、脳動脈瘤壁内の炎症が脳動脈瘤の増大と破裂に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている。近年脳血管疾患に対する、血管壁イメージング (Vessel Wall Imaging: VWI) を用いた病態解明が注目されており、私は血管壁の炎症と造影剤を用いた VWI に着眼した。脳動脈瘤においても、動脈瘤壁の炎症が造影剤を用いた VWI で画像化できるという仮説のもと、脳動脈瘤の術中及び病理組織学的所見を検討し、その有用性と可能性を検証した。

【方法】2017年4月から2018年3月までに、治療介入予定の59未破裂脳動脈瘤に対して、治療前 VWI (非造影、造影) を施行した。VWI 所見と臨床的特徴についての関連性を後方視的に検証した。クリッピング術中の脳動脈瘤の壁所見及び脳動脈瘤切片を用いて、脳動脈瘤 VWI 所見の病理学的意義について検証した。病理組織学的検査はヘマトキシリン・エオジン染色、エラスチカ・ワンギーソン染色、アルシアンブルー染色、免疫染色は CD68 (macrophage)、CD31 (内皮細胞) を使用した。

【結果】研究登録患者49名59脳動脈瘤治療において、adverse event はなかった。未破裂脳動脈瘤の32% (19/59) で脳動脈瘤壁の壁増強効果が認められた。壁増強効果は脳動脈瘤の最大径、形態学的不整及び経過中の増大症例で有意に高く認められた ( $p < 0.01$ )。未破裂脳動脈瘤における VWI は、非造影 VWI における動脈瘤壁の有無 (+/-)、造影 VWI における動脈瘤壁の増強効果の有無 (+/-) による4型に分類された (Pattern A: (+, +) 16例, Pattern B: (+, -) 3例, Pattern C: (-, +) 0例, Pattern D: (-, -) 40例)。

病理学組織学的評価を施行し得た9例では、壁増強効果を持つ脳動脈瘤壁 (Pattern A) は、動脈瘤壁の硬化性変化 (瘤壁厚: 500-800um) と新生血管増生、Macrophage 浸潤が特徴的であった。Pattern B の標本は、壁肥厚は認めるものの (約 400um)、炎症細胞浸潤は乏しかった。Pattern D は、薄い動脈瘤壁 (< 200um) を有し、macrophage 浸潤は豊富ではなかった。また、平滑筋細胞密度と弾性繊維は、細胞脱落を生じているタイプと、比較的保持されるタイプがあった。

【考察】病理組織学的な検討の結果、非造影 VWI では動脈硬化性変化を有する厚い動脈壁を可視化し、又、新生血管増生及び豊富な炎症細胞浸潤を伴う壁肥厚が、壁増強効果の病態生理に重要な関連を持つことが示唆された。頭蓋内動脈は出生時には vasa vasorum は認められず、その

発達には動脈硬化性変化が関与していることが示唆されており、不安定脳動脈瘤における壁変性に関連していると考えられる。実際に本研究の検証においても、 $>400\mu\text{m}$  の壁肥厚、新生血管と炎症細胞が豊富な壁変性を伴う脳動脈瘤 (Pattern A) に壁増強効果を認めていた。対照的に、増強効果がない肥厚性脳動脈瘤壁 (Pattern B) では動脈壁の粘液変性は認めるものの、炎症細胞は乏しかったことから、壁増強効果は炎症を伴うリモデリングプロセスにおける動脈瘤壁の変性を示唆すると考えられた。その後の研究室での検討において、VWI における壁増強効果は、未破裂脳動脈瘤の増大との関連が示され (Matsushige T and Shmonaga K et al. Stroke, 50(7):1891-1894, 2019), 造影 VWI は不安定脳動脈瘤のイメージングマーカーとして有用である可能性が示唆されている。

一方で、菲薄化した動脈瘤壁は非造影及び造影 VWI で壁構造の描出は得られなかった (Pattern C, D)。Spatial resolution と組織学的所見から、菲薄化した動脈瘤壁の炎症を VWI にて可視化することは困難と考えられた。これらの脳動脈瘤の多くは、病理組織学的にわずかな炎症細胞と細胞密度が保持された壁であるが、一部で破裂に至りうる稀薄な細胞密度、炎症細胞が豊富に認める壁構造を示した。この点について Stroke 誌内で意見交換を行い (Response by Shimonaga Et Al to Letter Regarding Article, "Clinicopathological Insights From Vessel Wall Imaging of Unruptured Intracranial Aneurysms". Shimonaga K, Matsushige T et al. Stroke, 7:118023850 2018), 破裂予測のためには菲薄化のメカニズムの病態解明と血管壁 imaging によるさらなる研究が必要であると考えられた。

**【結語】**脳動脈瘤壁イメージングは壁肥厚と新生血管の増生や炎症細胞浸潤に代表される脳動脈瘤壁のリモデリングを描出しうる画像技術として有用である。破裂予測の可能性については、さらなる検証を要する。