

論 文 内 容 要 旨

Association between Carotid Wall Shear Stress-
Based Vascular Vector Flow Mapping and Cerebral
Small Vessel Disease

(Vascular Vector Flow Mapping に基づく頸動脈
Wall Shear Stress と脳小血管病との関連)

Journal of Atherosclerosis and Thrombosis, in
press.

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：川上 秀史 教授

(原爆放射線医科学研究所 分子疫学)

副指導教員：山崎 雄 講師

(医系科学研究科 脳神経内科学)

上村 鉄兵

(医系科学研究科 博士課程医歯薬学専攻)

【序論】 Wall shear stress (WSS) は、血管壁に沿って流れる高粘性の血液によって血管内皮上に生じる壁剪断応力である。動物実験では、WSS 低下が局所的な内皮機能障害や動脈硬化と関連することが明らかにされている。頸動脈分岐部では複雑な乱流が発生し WSS が低下しやすいため、動脈硬化が進行しやすい。頸動脈 WSS の測定にはこれまで computed flow dynamics (CFD) や 4D-MRI が用いられてきたが、実臨床での使用は困難である。頸動脈超音波検査における最大血流速度を用いて算出された頸動脈 WSS と動脈硬化の関係が明らかにされ、WSS 低下と脳白質病変増加や経時的な認知機能低下との関連が示されたが、一方でこの手法は CFD 解析と比較して誤差が大きいことが問題であった。そのため、頸動脈 WSS と脳小血管病 (small vessel disease; SVD) の関係については実臨床で十分に検討されてこなかった。

近年開発された vascular Vector Flow Mapping (VFM) は、従来から用いられている心エコーによる心腔内血流解析法を頸動脈血管に応用したものである。血管壁のスペックルトラッキングと 2 方向のエコービームによる質量保存則を用いて血流方向と速度を可視化し、併せて頸動脈壁 WSS を算出する。VFM による WSS は血管内腔壁の形状や可動を反映しており、頸動脈のファントム・モデリングを用いて測定した粒子画像流速測定と同等の測定精度であることが報告された。CFD や 4D-MRI と比較して、VFM による WSS 測定はベッドサイドで容易に測定することができる。VFM による頸動脈 WSS と年齢や頸動脈平均内膜厚 (intima-media thickness; IMT) は逆相関することが既報で示されたが、VFM による頸動脈 WSS と SVD との関連は未だ不明である。

【目的】 VFM 法による頸動脈 WSS と、画像所見や認知機能などの SVD の臨床的特徴との関係を検討する。

【方法】 本研究はヘルシンキ宣言に準拠し実施された単施設前向き観察研究である。2020 年 5 月から 2021 年 5 月までに翠清会梶川病院に入院した発症 7 日以内の急性期ラクナ梗塞の連続症例を対象とし、書面による研究参加の同意を得た。入院時頭部 MRI 検査を実施していない患者は除外した。頸動脈 WSS は入院後 7 日以内に実施した。年齢、性別、BMI、既往歴、喫煙・飲酒歴、発症前の modified Rankin Scale、入院時の National Institutes of Health Stroke Scale スコア、頭部 MRI 所見、認知・心理テストの臨床情報から、WSS 低下に関連する因子をピアソン相関係数 (r) またはスピアマン順位相関係数 (ρ) で検討した。

WSS 測定は単一検者により、1 血管につき 2 回の測定を頸動脈分岐部より 1cm 近位側で行った。WSS 測定前に血圧を測定し、また同部位にて頸動脈 IMT も合わせて測定した。1 回の測定では最低 3 心拍の WSS を確認し、測定欠損値の少ない測定値を WSS 値として採用した。細かなエコー測定手技と条件については割愛する。WSS は既報に習い収縮期、拡張前期、拡張中期、拡張末期に分け、心拍ごとの測定誤差を最小限にすべく拡張末期 WSS を本試験の解析対象とした。

頭部 MRI は 1.5 もしくは 3.0 テスラの機器を使用し、側脳室周囲白質病変 (periventricular hyperintensity; PVH)、深部皮質下白質病変、陳旧性ラクナ梗塞、血管周囲腔拡大 (enlarged perivascular space; EPVS)、脳微小出血の有無を総合的に勘案した Total SVD スコアを算出し

た。

うつ・アパシーの除外のため the Japanese version of the Patient Health Questionnaire-9 で 14 点以上、the Japanese version of the Apathy Evaluation Scale Informant version で 46 点以上の患者は解析から除外し、認知機能として Mini-Mental State Examination (MMSE)、Montreal Cognitive Assessment-Japanese version (MoCA-J)、Trail Making Test (TMT) の各種バッテリーと WSS との関連を検討した。

【結果】入院時ラクナ梗塞と診断された 117 例のうち、最終的に非ラクナ梗塞と診断された 4 名を除いた連続 113 名の患者を解析対象とした。WSS 測定欠損の中央値は 1 血管 1 心拍あたり 0.97%であった。WSS 測定のクラス内相関係数 (ICC) は ICC (1,1) =0.931 と良好であった。全患者のうち 59.3%が男性で、平均年齢は 71.3 歳であった。年齢と WSS は負の相関を示した ($r=-0.376$, $p<0.001$)。WSS 測定時の拡張期血圧は拡張末期 WSS と相関しなかった ($r=0.096$, $p=0.317$)。平均 IMT は $0.81\pm 0.16\text{mm}$ で、平均 IMT と WSS との相関はなかった ($r=-0.097$, $p=0.307$)。WSS は SVD スコア ($\rho=-0.304$, $p=0.004$)、PVH Fazekas grade 3 以上 ($p=0.042$)、基底核の EPVS 10 ヶ所以上 ($p<0.001$) と負の相関が見られた。一方で平均 IMT は SVD スコアと統計的に有意な差はなかった ($\rho=-0.183$, $p=0.052$)。SVD スコア 3 以上の予測において、WSS と IMT の間に有意差はなかった。WSS の低値は、単変量解析では SVD スコア 3 以上と有意に関連したが ($p=0.020$)、多変量解析では関連しなかった (0.1Pa あたりの単位オッズ比 (OR) : 0.998, 95%信頼区間 (CI) : 0.994 - 1.001, $p=0.249$)。WSS と MMSE、WSS と MoCA-J の間にはそれぞれ関連は見られなかったが、WSS は TMT-A、TMT-B、 Δ TMT (TMT-A と B の差分) と負の相関を示した ($\rho=-0.470$, $p<0.001$; $\rho=-0.314$, $p=0.005$; $\rho=-0.262$, $p=0.021$)。

【結論】本研究は VFM による頸動脈 WSS 低下と SVD 画像所見、特に基底核 EPVS の増加と、遂行機能障害との関連を指摘した初めての報告である。既報では EPVS は SVD の過程で早期に出現し、また血管性認知症には早期に遂行機能障害を伴うことが指摘されている。IMT が肥厚する前段階での頸動脈の動脈硬化性変化を WSS 低下として捉えることができ、さらに WSS 低下が早期段階の SVD と関連することを報告した。