

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士 (医学)	氏名	下永 皓司
学位授与の条件	学位規則第 4 条第① 2 項該当		
論文題目 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)			
論文審査担当者			
主 査	教授 吉栖 正生	印	
審査委員	教授 東 幸仁		
審査委員	准教授 飯田 幸治		
<p>〔論文審査の結果の要旨〕</p> <p>脳血管疾患の 1 つであるくも膜下出血は、主に脳動脈瘤の破裂によって発症する。一旦発症すると、約半数は死亡し、生存してもその半数に何らかの後遺症をきたす、極めて予後不良の疾患である。破裂前に脳動脈瘤を発見し治療することは、くも膜下出血を予防するという点で有益と考えられるが、未破裂脳動脈瘤の年間破裂率は一般的に 1%前後と低い。また、未破裂脳動脈瘤の手術治療に伴う合併症の頻度は無視できないため (morbidity 0~20%, mortality 0~3%)、治療適応に関する未破裂脳動脈瘤の層別化が重要である。これまでの脳動脈瘤の病態に関する基礎及び臨床研究により、脳動脈瘤の病態解明が進んでおり、脳動脈瘤の増大と破裂には、脳動脈瘤壁内の炎症が大きく関与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、MRI の血管壁イメージング (vessel wall imaging: VWI) を用いた臨床研究が注目されているが、未破裂脳動脈瘤壁の炎症と造影剤を用いた VWI 所見の関連についての報告はない。今回、申請者らは、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 で可視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比較検討した。</p> <p>2017 年 4 月から 2018 年 3 月までに、治療介入を行なった 59 未破裂脳動脈瘤に対して、治療前 VWI (単純、造影) を施行し、VWI 所見と臨床的特徴についての関連性を後ろ向きに検証した。1) VWI 所見を、単純 VWI における動脈瘤壁の可視化の有無 (+/-)、造影 VWI における動脈瘤壁の増強効果の有無 (+/-) により分類した。2) 造影 VWI における壁増強効果の有無と臨床的所見 (患者背景: 年齢, 性別 動脈瘤: 部位, 最大径, depth/neck, 不整形, 経時的増大) を検討した。3) 各分類において、開頭クリッピング術中の脳動脈瘤の肉眼的壁所見及び脳動脈瘤切片の病理組織学的検討を行い、VWI 所見の病理学的意義について検討した。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を、免疫染色は抗 CD68 抗体 (マクロファージ), 抗 CD31 抗体 (内皮細胞) を使用した。</p> <p>結果は、以下の通りである。研究登録患者 49 症例 59 脳動脈瘤の手術治療において、有害事象はなかった。1) 単純 VWI で、32% (19/59) の脳動脈瘤壁が可視化され、造影 VWI で、27% (16/59) の脳動脈瘤壁に、増強効果が認められた。これら</p>			

は、単純 VWI での可視化の有無 (+/-) , 及び造影 VWI での動脈瘤壁の増強効果の有無 (+/-)により以下の 4 型 ; Pattern A (+,+) : 16 動脈瘤, Pattern B (+, -) : 3, Pattern C (-, +) : 0, Pattern D (-, -) : 40, に分類された。2) 壁増強効果は、脳動脈瘤の最大径, 不整形及び経時的増大例で、有意に多く認められた ($p < 0.01$)。3) 病理組織学的評価を施行し得た 9 動脈瘤 (Pattern A:5, B:1, D:3) において、Pattern A では、動脈瘤壁の硬化性変化 (瘤壁肥厚: $500\text{--}800\ \mu\text{m}$) と新生血管増生、炎症細胞浸潤が特徴的であった。Pattern B では、瘤壁肥厚 (約 $400\ \mu\text{m}$) は認めるものの、炎症細胞浸潤は少なかった。Pattern D では、動脈瘤壁は薄く ($< 200\ \mu\text{m}$) , 炎症細胞浸潤は少なかったが、平滑筋細胞密度と弾性繊維の検討において、細胞脱落を生じている動脈瘤壁 ($n=1$) と、比較的保持されている動脈瘤壁 ($n=2$) があつた。

単純 VWI は、動脈硬化性変化を有する厚い動脈瘤壁を、造影 VWI は、新生血管増生及び豊富な炎症細胞浸潤を伴う壁肥厚を可視化していることが確認された。これまでの報告では、通常、頭蓋内動脈壁には新生血管は認められず、動脈硬化性変化に伴って新生血管が発達するとされている。すなわち、不安定脳動脈瘤における壁変性には新生血管の発達が関連していると考えられている。本研究においても、壁増強効果を認めた肥厚性脳動脈瘤壁 (Pattern A) では、新生血管と炎症細胞を豊富に伴った壁変性を認めた。対照的に、壁増強効果を認めなかった肥厚性脳動脈瘤壁 (Pattern B) では、動脈壁の粘液変性は認めるものの、炎症細胞は少なかった。以上から、壁増強効果は強い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描出していると考えられた。一方、菲薄化した動脈瘤壁は、単純及び造影 VWI で、壁構造の描出は得られなかった (Patterns C, D) 。MRI の空間分解能も勘案すれば、菲薄化した動脈瘤壁の炎症を VWI で可視化することは、困難と推察された。これらの病理組織は、わずかな炎症細胞と細胞密度が保持された動脈瘤壁であったが、中には、破裂に至りうる稀薄な細胞密度や炎症細胞を豊富に認める壁構造を示すものもあった。破裂予測のためには、菲薄化のメカニズムの病態解明が必要であると考えられた。

以上の結果から、本論文は未破裂脳動脈瘤壁における血管壁イメージングと病理組織学的所見との関連を明らかにし、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する画像技術として有用であることを示した。よって審査委員会委員全員は、本論文が学位申請者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値があるものと認めた。