

脳主幹動脈閉塞病変による慢性脳虚血における脳温度上昇と脳脊髄液動態との関連

小笠原邦昭

岩手医科大学医学部 脳神経外科学講座

【研究の背景】

脳主幹動脈慢性閉塞狭窄性病変においては、これによる重度脳虚血状態である貧困灌流が長期間続くと明らかな脳虚血発作あるいは虚血巣がなくても大脳皮質神経細胞脱落あるいは脳梁に代表される白質の障害がおこり、脳萎縮とともに大脳半球全般の障害、すなわち認知機能障害が出現することが指摘されている。しかし、そのメカニズムは明らかになっていない。一方、同病変では貧困灌流が存在する大脳半球の脳温度は閉塞狭窄性病変がない対側大脳半球に比して 0.5-2.0℃高いことが 3T MRI proton magnetic resonance spectroscopy (MRS) を用いたわれわれの研究で明らかになっている。これは脳代謝÷脳血流の上昇である貧困灌流においては、「活発な脳代謝により産生された代謝熱の冷却が、冷却効果(ラジエータ効果)を担う脳循環の低下のために不十分になるため」と推測した。脳は基本的に脳温度が高ければ高いほど障害されやすく、臨床において脳温度を低くあるいは正常に保つことが、二次的脳損傷を予防できることは証明済みである。われわれは、以上の所見から、「慢性貧困灌流状態では、不十分なラジエータ効果のために高脳温度状態が続き、慢性的に脳組織障害を来す」と考えた。しかし、このような考え方からは、脳血流によるラジエータ効果は受動的なものとなる。脳温度上昇を抑える能動的な仕組みが脳には存在するのではないかと仮定した。すなわち、脳血管内の血流とともにもう一つの脳循環とされる「脳脊髄液(CSF)循環が能動的にラジエータ効果を担っているのではないかと仮定した。

近年、脳脊髄液の産生・伝播・吸収に関わる CSF 動態(CSF dynamics)の新たな概念として glymphatic system が提案されている。本概念は、動脈・静脈の血管周囲腔(perivascular space: PVS)が CSF の経路として重要な役割を果たしており、加えて脳実質内も移動している可能性も示唆されており、「1)PVS を介した CSF dynamics そのものの定量化、2)PVS から脳実質を通過する経路の特定」の探索が行われている。これは、7 Tesla 等 MRI の静磁場強度の高磁場化によって、取得される画像の信号雑音比が向上し、拡散強調画像から得られる intravoxel incoherent motion (IVIM) の概念によって、拡散と灌流を高精度に同時計測可能となったことによる^{6,7)}。

以上より本研究では、脳主幹動脈慢性閉塞狭窄性病変において positron emission tomography (PET) を用いて貧困灌流の有無を、3T MRI MRS を用いて脳温度マップを、7 Tesla MRI で取得した拡散強調画像で得られた IVIM 解析にて CSF dynamics を作成し、それぞれの関係を解析し、「慢性貧困灌流において低下した脳血流による不十分なラジエータ効果が存在するときに、脳脊髄液流が能動的にラジエータ効果を担っているのかどうか」を明らかにする。

なお、対象となる脳主幹動脈慢性閉塞狭窄性病変も重要である。脳主幹動脈慢性閉塞狭窄性病変としては、動脈硬化性病変と成人もやもや病が存在する。前者は 60 歳以上の高齢者が多く、脳萎縮などの形態的变化をきたしており、認知機能障害をもっていることが多い。一方、成人もやもや病の中でも好発年齢である 40 歳代は形態的变化をきたしていることは少なく、明らかな認知機能障害を来していることも少ない。発見された時の貧困灌流の状態あるいは脳温度上昇の程度が両疾患で同等だとしたら、上記の差は発症年齢(成人もやもや病の方が低年齢)とともに貧困灌流の継続期間、すなわち脳温度上昇期間(成人もやもや病の方が短期間)に依存すると考えられる。従って、両病態を対象とし、その違いも解析することとする。

【目 的】

本研究では、「慢性貧困灌流において低下した脳血流による不十分なラジエータ効果が存在するときに、脳脊髄液流が

能動的にラジエータ効果を担っているのかどうか」をヒトで明らかにする。

【方 法】

脳主幹動脈慢性閉塞狭窄性病変の原因となる60歳代の動脈硬化性病変と40歳代の虚血発症もやもや病を持つ患者を対象とする。全例に術前に15OガスによるPETを用いて貧困灌流の有無を、3T MRI MRSを用いて脳温度マップを、7 Tesla MRIで取得した拡散強調画像で得られたIVIM解析にてCSF dynamicsを作成する。これまでの実績では2.5年の登録期間に60歳代の動脈硬化性病変、40歳代の虚血発症もやもや病ともそれぞれ30例が見込まれる。これらの症例に対しては、上記の検査に加えて神経心理検査として、Wechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R)、Wechsler memory scale-revised (WMS-R)、Rey testを行い、認知機能を測定する。拡散強調画像から得られたIVIM解析は、以下の順で解析する。1) 脳室・脳槽内脳脊髄液信号計測と信号減衰曲線を用いたIVIMパラメータ推定、2) 脳室・脳槽内脳脊髄液のIVIMパラメータの統計学的比較、3) 脳実質内脳脊髄液信号計測と信号減衰曲線を用いたIVIMパラメータ推定、4) 全脳脳脊髄液動態マップの作成。

以上から得られたデータを基に 1) 脳温度と脳脊髄液動態の関係を比較する、2) 1)の関係を動脈硬化性病変と虚血発症もやもや病とで比較する、3) 1)の関係を認知機能の程度で比較する。

【結 果】

脳主幹動脈慢性閉塞狭窄性病変の原因となる動脈硬化性病変25例と虚血発症成人もやもや病26例を登録した。全例に術前に15OガスによるPETを用いて貧困灌流の有無を、3T MRI MRSを用いて脳温度マップを、7 Tesla MRIで取得した拡散強調画像で得られたIVIM解析にてCSF dynamicsを作成した。これらの症例に対しては、上記の検査に加えて神経心理検査として、Wechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R)、Wechsler memory scale-revised (WMS-R)、Rey testを行い、認知機能を測定した。結果として、1) 脳温度が高いほど脳脊髄液動態は活発であった。2) 動脈硬化性病変と虚血発症もやもや病とで比較すると、1)の関係は後者でより顕著であった、3) 脳温度が反対側に比して1度以上高い症例のうち脳脊髄液動態が活発な症例は認知機能低下の程度は軽度であったが、脳脊髄液動態が低下している症例は認知機能低下の程度は高度であった

【考 察】

本研究の結論は、「慢性貧困灌流において低下した脳血流による不十分なラジエータ効果が存在するときに、脳脊髄液流が能動的にラジエータ効果を担っている」であった。この効果は年齢の低い虚血発症成人もやもや病で顕著であり、年齢が脳脊髄液流の能動的なラジエータ効果に影響していることが示唆された。また、脳脊髄液動態の活動性は慢性虚血における認知機能の低下に関与しており、脳脊髄液動態は慢性虚血の脳実質の保護効果を担っていることも示唆された。今後さらに、脳虚血と脳脊髄液動態との関連を明らかにする研究が望まれる。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

7 Tesla MRIで取得した拡散強調画像で得られたIVIM解析によるCSF dynamicsの解析はすでに報告はあるが、これを用いて「脳脊髄液流が能動的にラジエータ効果を担っているのではないか」という仮説を証明しようとした研究は存在しない。本研究で証明された事実は、「脳脊髄液流が能動的にラジエータ効果を担っている」という新たな概念が提唱でき、これを調整する方法の研究に発展し、ひいては脳保護の可能性もでてくると思われる。

【参考・引用文献】

1. Yamauchi H, et al. Ann Neurol. 2007;61:454-465.

- 2.Yamauchi H, et al. Stroke. 2016;47:1534-1541.
- 3.Ishigaki D, et al. Stroke. 2009;40:3012-3016.
- 4.Murakami T, et al. Radiology. 2010;256):924-31
- 5.Nanba T, et al. Neuroradiology. 2017;59:923-935.
- 6.Becker AS, et al. Neuroimage 2018;169:126-133.
- 7.Fujiwara S, et al. Sci Rep. 2020;10:8404.