

氏名	ひろきまさひこ 廣木昌彦
学位の種類	博士(医学)
学位記番号	論医博第1831号
学位授与の日付	平成15年5月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Quantitative assessment of the hypertensive vasculopathy in the cerebral white matter (高血圧性大脳白質髄質動脈病変の定量的評価に関する研究)

論文調査委員 (主査) 教授 橋本信夫 教授 大森治紀 教授 福山秀直

### 論文内容の要旨

日常臨床で高頻度に遭遇する高血圧による大脳白質病変を、早期かつ定量的に検出することは、予防医学上また病態生理学上極めて重要である。近年高分解能の磁気共鳴断層像 (MRI) により、大脳白質を走行する髄質動脈に沿って線状の高信号病変が描出されるようになった。この病変を定量化し、高血圧症との関連を検討した。さらにこれら線状高信号病変の病理学的基盤を明らかにするために、剖検脳を用いて髄質動脈の形態変化を定量化し、臨床背景因子、特に高血圧重症度との関連を検討した。また超音波ドップラー法を用いて、視神経内の網膜中心動脈の血流速度の測定を脳血管障害患者例に施行した。網膜中心動脈は髄質動脈とほぼ同じ径を有し、視神経の血流は大脳白質に類似しているとされている。そこで網膜中心動脈血流速度と大脳白質病変との関連性を調べた。

MRIは1.5テスラ・ビジョン (シーメンス社製) によるT2強調画像を用い、高血圧患者16例 (WHO高血圧臓器障害分類I期3例、II期7例、III期6例) と非高血圧患者8例を対象とした。上部放線冠スライス上で、側脳室内の脳表から脳室壁の3分の2の部位において、線状高信号病変の径をスケールルーペで実測し、各患者の平均値を求め、血管危険因子間および高血圧重症度間で比較した。病理学的検索としては、563剖検脳から上記WHO分類I期11例とII期の12例を選択し、これらと年齢を調整した0期とIII期を各々12例選択した。HE染色大脳冠状断切片を観察し、各例の髄質動脈の最大蛇行度 (最大蛇行径と同部位の最大血管外径の比) を求め各群の比較を行った。超音波ドップラー (パワービジョン6000, 東芝社製) では、細動脈病変による脳血管障害患者103例と年齢と性を調整した非脳血管障害患者64例を対象とし、網膜中心動脈の血流速度を計測し、MRI上の小梗塞巣の数と脳室周囲高信号病変 (PVH) の程度との関連を調べた。

線状高信号病変の径 (mm) は非高血圧群 $0.49 \pm 0.04$ 、I期 $0.51 \pm 0.07$ 、II期 $0.65 \pm 0.05$ 、III期 $0.85 \pm 0.20$ であり、各群間には年齢差は認めなかった。径の有意差が非高血圧群とIII期 ( $p < 0.0001$ )、I期とIII期 ( $p < 0.0005$ )、II期とIII期 ( $P = 0.0003$ ) で認められ、高血圧の重症化に伴い線状高信号病変が明瞭化していくことが示された。髄質動脈の最大蛇行度とその血管径 ( $\mu\text{m}$ ) は、0期 $1.49 \pm 0.38$ ,  $53.7 \pm 22.9$ ; I期 $1.75 \pm 0.30$ ,  $41.6 \pm 18.6$ ; II期 $2.07 \pm 0.49$ ,  $41.7 \pm 22.6$ ; III期 $2.84 \pm 1.08$ ,  $32.5 \pm 14.1$ であった。最大蛇行度の有意差が0期とIII期 ( $p < 0.0001$ )、I期とIII期 ( $P < 0.0002$ )、II期とIII期 ( $P = 0.0053$ ) で認められ、高血圧の重症化に伴い血管は蛇行し、血管周囲腔は拡大することが分かった。最大蛇行度を示した血管は各群とも30~60  $\mu\text{m}$ の細動脈であった。網膜中心動脈の拡張終期血流速度 (cm/s) と平均血流速度 (cm/s) は、脳血管障害患者群 ( $2.26 \pm 0.65$ ,  $4.57 \pm 1.40$ ) は非脳血管障害患者群 ( $2.63 \pm 0.82$ ,  $5.02 \pm 1.31$ ) より有意に低かった (各々 $P < 0.0001$ ,  $P = 0.002$ )。また拡張終期血流速度と小梗塞 ( $B = -0.070$ ,  $P = 0.001$ ) 平均血流速度と小梗塞 ( $B = -0.164$ ,  $P = 0.001$ ) およびPVH ( $B = -0.807$ ,  $P = 0.027$ ) に有意な相関が認められた。

MRI線状高信号病変は、大脳白質髄質動脈の蛇行による血管周囲腔の拡大によって髄液やグリア細胞の増加が反映されていると考えられ、高血圧性脳内小血管病変の重症度の指標になりうることを示された。また、蛇行の形態学的見地からは、その程度が増すに従い末梢の血流低下をきたすことが推測され、痴呆をきたして臨床的に問題となる脳室周囲高信号病変へ

の関与が示唆された。網膜中心動脈超音波ドップラーは、非侵襲的に短時間で施行することができることから、MRI線状高信号病変とともに臨床的に細動脈病変の評価に有用であると思われた。今後MRI、ドップラーの両者において、種々の脳血管障害例で臨床的有用性を確立していく必要があると考えられた。

#### 論文審査の結果の要旨

临床上高頻度に遭遇する高血圧性大脳白質病変の早期かつ定量的評価を目的に、磁気共鳴断層法（MRI）、神経病理学的検索、および超音波ドップラー法を用いて、基盤となっている大脳白質髄質動脈病変と高血圧症との関連を検討した。MRIでは大脳白質髄質動脈に沿った線状の高信号病変を定量化し、この病理学的検索として剖検脳での髄質動脈の形態変化を明らかにした。超音波ドップラー法では視神経の血流が大脳白質の血流と関連することに注目して、網膜中心動脈の血流速度を測定した。

MRI T2強調画像上で大脳白質の一定部位において、線状高信号病変の径を実測し各患者の平均値を求め、高血圧重症度と比較した結果、重症化に伴い線状高信号病変は有意に明瞭化することが明らかになった。病理学的には、最大蛇行径と同部位の最大血管外径の比から求めた髄質動脈の最大蛇行度を指標としたが、高血圧の重症化に従い有意に増加することが示され、同時に血管周囲腔は拡大した。また網膜中心動脈の拡張終期血流速度と小梗塞、平均血流速度と小梗塞および脳室周囲高信号病変に有意な相関を認めた。

MRI線状高信号病変は、大脳白質髄質動脈の蛇行による血管周囲腔の拡大によって髄液やグリア細胞の増加が反映されていると考えられ、高血圧性脳内小血管病変の重症度の指標になりうることが示された。またこの病変の定量値は、簡易的に網膜中心動脈血流速度で反映されると思われた。

以上の研究は、大脳白質高信号病変の病態の解明、臨床的意義の確立に貢献し、血管性痴呆の治療または予防に大きく貢献することが考えられる。

したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。

なお、本学位授与申請者は、平成15年2月24日実施の論文内容とそれに関連した研究分野ならびに学識確認のための試問を受け、合格と認められたものである。