

放射線科学

脳動脈瘤と血流動態

礒田 治夫

脳動脈瘤とは

嚢状脳動脈瘤は組織的に中膜の欠損があり、成因は他の血管病変同様に、遺伝、糖尿病、血圧、高脂血症、炎症、喫煙歴、血流動態等が考えられているが、不明な点も多い。この脳動脈瘤の有病率は約2～5%と意外に多い。ただ、脳動脈瘤が増大して脳神経を圧迫して眼瞼下垂や複視などの神経症状が出たり、破裂してクモ膜下出血（Subarachnoid hemorrhage, SAH）を来さなければ、臨床的に全く問題はない。しかし、一旦破裂すると事は一大事である。「ハンマーで殴られたような激しい頭痛」を伴うSAHとなり、血腫による髄液循環障害に伴う水頭症、血腫の脳組織圧迫や血管圧迫による組織傷害や循環障害、あるいは数日以降の血管攣縮による脳梗塞が生じ、重篤である。その年間平均破裂率は約1%とされている(1)。つまり、人口1万人あたり、200～500人の脳動脈瘤患者がいて、年間に2～5人の脳動脈瘤が破裂する計算となる。論文により数値は若干異なるが、脳動脈瘤破裂が80%を占めるSAHは人口10万人当たり年間に7～22人発症すると言う報告もある。クモ膜下出血のうち約50%は死亡、約25%は重度の合併症、約25%は社会復帰できるとされる(1)。また、日本全国では年間約3万人のクモ膜下出血が発症していると推定され、死亡者数は約1万5千人である。今まで元気な人が急に重篤な状態になるのは、社会的に見ても大きな損失である。このように、脳動脈瘤はその有病率が高く、いったん破裂すると重篤となるため、未破裂脳動脈瘤を見つけ、破裂する前に治療した方が良いと言う考えが生まれてくるのはごく自然である。

日本には世界全体のMR装置の約40%、約5500台がある。日本のMR装置保有数は人口百万人当たり43.1台とOECD（経済協力開発機構）加盟国の中で最も多く、米国の1.7倍、OECD平均の3.5倍である。CTについては世界全体の約50%、約12,400台があり、人口百万人当たり97.3台とOECD加盟国の中で最も多く、米国の2.8倍、OECD平均の4倍である(OECDヘルスデータ2010などを参照)。このような状況を背景に脳血管の検査として、磁気共鳴血管撮影法（Magnetic Resonance Angiography, MRA）、CT血管撮影法（CT Angiography, CTA）が容易に施行可能である。特に、造影剤を用いないMRAは無症状の脳血管障害のスク

リーニングに適し、3mm未満の脳動脈瘤も検出可能であり(2)、近年の3T MR装置の普及で、3mm以下の大きさのものも検出できることを日常的に経験している。日本独自の脳ドックはこのような背景を基にして生まれていると言える。このように日本では、多くの未破裂脳動脈瘤を容易に見つけられる環境は整っており、相当数の脳動脈瘤が毎年新たに発見されていると推定される。日本脳動脈瘤悉皆調査(Unruptured Cerebral Aneurysm in Japan [UCAS Japan])によると、未破裂脳動脈瘤発見の契機となる画像診断を行う理由として、積極的に脳動脈瘤などを見つけたい人が受診する脳ドックでは44%、頭痛やめまいなどの検査の折に偶然に見つかるものは44%、神経症状があり検査を受ける場合は4%などのデータもある(3)。しかし、未破裂脳動脈瘤が早期に見つかっても、脳動脈瘤がいつ破裂するのだろうかという精神的に苦悩し、うつ状態になるような弊害もある(4)。

著者は長年MRAに興味を持ち、脳動脈瘤を良好に描出する方法を研究してきた。その研究過程で、未破裂脳動脈瘤を発見することと予防的治療のリスクについて関心を持ち、積極的に予防的な治療をすることへの疑問も沸いた。破裂脳動脈瘤は直ちに治療すべきであるのは疑いの余地がないが、未破裂脳動脈瘤では…。そんな折、国際未破裂脳動脈瘤調査(International Study of Unruptured Intracranial Aneurysms, ISUIA)の1998年の報告では、SAHを経験していない10mm未満の脳動脈瘤の年間破裂率は0.05%以下、他の脳動脈瘤破裂でSAHを経験している場合は0.5%、合併症は15%とされた(5)。これは先に述べた破裂率よりもかなり低く、合併症は驚くほど多い。この論文は私を含め、脳動脈瘤の診断・治療関係者に大きな衝撃を与えた。その後、2003年のISUIAの論文では、後方循環に存在する脳動脈瘤や大きな脳動脈瘤での破裂率が多いことが報告された(6)。UCAS Japanでも、大きな脳動脈瘤や、前交通動脈瘤、後交通動脈瘤、脳底動脈瘤の破裂率が高く、他の多くの報告と同様に脳動脈瘤全体の年間破裂率は約1%と報告された(3)。このように脳動脈瘤の自然歴は次第に明らかになりつつあるが、脳動脈瘤の全てが破裂するわけではなく、予防的治療に伴うリスクが脳動脈瘤の自然経過のリスクを上回る懸念もある。報告により異なるが、脳動脈瘤ネッククリッピング術や血管内治療(脳動脈瘤塞栓術)による治療の合併症は10~15%前後、死亡率は1~2%前後とされる(3, 5, 6)。運良く(または運悪く)発見された未破裂脳動脈瘤は、年齢、脳動脈瘤の大きさ・形態・部位や、上記の脳動脈瘤の自然歴、施設や術者の治療成績を考慮の上、治療となる(3)。合併症もあり得るので、十分なインフォームドコンセントが必要とされるが、治療に伴うリスクが、脳動脈瘤破裂に伴うリスクより大きいことは許さ

れない。これらのことから、MRA などで見つかった脳動脈瘤のうち、将来破裂するリスクが高く、予防的治療を要する脳動脈瘤を推定できる方法が臨床的に求められている。

血管病変と血流動態

血管病変の原因には、様々な因子が考えられている。血流動態以外の因子が優位であれば、全身の血管のどの部位にも血管病変が生じていても良いはずである。ところが、粥状動脈硬化症は内頸動脈起始部背側部などで「流れの剥離」、「再循環」などが起こり、血流が淀んで血管壁剪断応力(wall shear stress, WSS)が低い部位に生じる。また、脳動脈瘤は血管の分岐部で強い血流が衝突する血管の内側部位、例えば、内頸動脈後交通動脈分岐部・前交通動脈・中大脳動脈分岐部などに生じる。更に、小脳に多血性の血管芽腫が発生すると、その腫瘍を栄養する血管の血流が増え、この経路に動脈瘤が発生することが知られている。動脈瘤に対する内頸動脈塞栓後に前交通動脈瘤の発生も知られている。また、解離性大動脈瘤は大動脈弓部の外側部の頸部大血管起始部など、強い血流が衝突する部位に生じやすい。腹部大動脈瘤は腎動脈下で血流速度が遅く、WSSの低い部位に発生する。このように血管病変に好発部位があることから、血管病変の発生や進行に血流動態が大きな役割を果たすと考えられてきている。その中でも特に WSS が注目されている。

血管壁に加わる力には血管に垂直な血圧と血管壁に沿う WSS がある。WSS は粘稠な液体が壁面に沿って流れることにより生じる摩擦力であり、血管壁近傍の壁剪断速度（「壁から微小距離の速度」と「微小距離」の比）と粘度の積で表される。近年、血圧や WSS などの機械的刺激を血管内皮細胞が感知し、これを細胞内部に伝達し、応答反応が生じることが知られている(7)。この細胞応答には血管内皮細胞の形態・内皮再生能や増殖能・抗血栓活性・アポトーシス・平滑筋遊走や増殖などの変化が含まれる。これらの内皮細胞の機能が変化する時に遺伝子発現も変化する。血管内皮細胞の機能を正常に保つには適切な WSS (1.5Pa 以上) が必要で、低すぎる WSS (0.4 Pa 以下) により動脈硬化、アポトーシスなどが引き起こされ、強すぎる WSS により血管拡張・蛇行、動脈瘤発生などが引き起こされる(8)。これは例えば、寝たきりで何も刺激がなければ、筋肉が委縮し、余りにも強すぎる運動で筋肉が断裂し、適度な運動で筋肉の健康が保てるのと似ている。つまり、血管は血液が流れる単なる管でなく臓器である。現在のところ、WSS が内皮に影響を与えると言う論文数は血圧のそれよりも圧倒的に多い。

このような経緯から脳動脈瘤の血流動態解析（特にWSS）と脳動脈瘤発生・増大・破裂に関連する数多くの研究がなされ、論文が発表されている。脳動脈瘤の発生については回転する低いWSSの関与(9)、高いWSSの関与(10, 11)の報告がある。脳動脈瘤のブレブ（瘤にできた小さなコブ）の発生、動脈瘤の増大や破裂については、高いWSSの関与（12）と弱いWSSの関与が示唆される(13)が、後者の説が多く、弱いWSSによる内皮の変性やアポトーシスが疑われている(14)。

磁気共鳴撮像法による脳動脈瘤血流動態解析

過去の脳動脈瘤血流動態解析の研究はコンピュータを用いてシミュレーションする計算流体解析（Computational Fluid Dynamics, CFD）によるものが圧倒的に多い。生体から直接血流情報を得る方法として、血流速度に依存したスピンの位相情報を利用して血流測定を行う位相コントラスト磁気共鳴法（phase-contrast MR imaging, PC MRI）があり、臨床応用の面で有望と思われる。現在、ほとんどの装置で2D cine PC MRIの撮像が可能で、x, y, zの3軸(3 direction)方向にエンコードし、各ボクセルの速度3成分のデータ収集ができる。これをスライス方向に3次元化したものが3D cine PC MRIである。これにより、速度3成分のデータが空間3次元と時間の計4次元で得られる。このため、これを開発したMarkl博士らは4D-Flowとも呼んでいる(15)。これを画像解析することにより、3次元速度場、流線、粒子追跡図、流跡線、WSS、振動剪断指数（Oscillatory Shear Index, OSI）などが得られる磁気共鳴血流動態解析（Magnetic Resonance Fluid Dynamics, MRFD）が可能である(16, 17)。これによるインビボ血流動態解析ができるようになってきた。

MRFDによると、嚢状脳動脈瘤の血流動態は、親動脈から遠位の動脈瘤頸部に流入した血流は螺旋流を形成し、螺旋流の頂点で折り返し、動脈瘤の中心部を経由して親動脈に流れ出る。また、動脈瘤の辺縁を流れ、近位の動脈瘤頸部から流れ出る血流もある。また、動脈瘤内に生じた螺旋流の頂点近傍ではWSSが低下すると共に時間的なWSSの揺らぎがあり、OSIが高い。過去の文献からは低いWSS、高いOSIは血管内皮に変性やアポトーシスを生じることが報告されており(7, 8, 14)、著者自身はこの近傍にブレブが発生しやすいと予想している。この螺旋流の頂点近傍は、日常臨床で頻繁にブレブに遭遇する部位に相当すると考えられるが、親動脈から脳動脈瘤に最初に血流が流れ込む強い血流が存在する部位からは離れた部位である。

血管病変の原因の一つとなっている血流動態の画像化を通じ、上記のように血管機能に迫れる可能性がある。しかし、本MRFDには測定誤差があり、CFDと

の相違も経験されるため、名大医学部保健学科に設置されたMR装置を用い、基礎的な検討を加え、更なる精度向上を目指したい。近い将来、MRFDを含めた血流動態解析が脳動脈瘤を含めた血管病変の診断、治療に役立つことを願っている。

文献

1. 興梠征典：脳動脈瘤，興梠征典（編）脳脊髄MRAの読み方，初版，71-90，中外医学社，2000
2. Okahara M, et al. Stroke 2002;33:1803-1808
3. 横井俊浩. 医学のあゆみ 2009;231:535-540
4. Yamashiro S, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:497-500
5. ISUIA. N Engl J Med 1998;339:1725-1733
6. Wiebers DO, et al. Lancet 2003;362:103-110
7. 安藤譲二：血管内皮細胞のバイオメカニクス，循環系のバイオメカニクス，初版，30-91，コロナ社，2005
8. Malek AM, et al. JAMA 1999;282:2035-2042
9. Mantha A, et al. AJNR Am J Neuroradiol 2006;27:1113-1118
10. Meng H, et al. Stroke 2007;38:1924-1931
11. Shojima M, et al. Stroke 2004;35:2500-2505
12. Hassan T, et al. AJNR Am J Neuroradiol 2004;25:1356-1365
13. Boussel L, et al. Stroke 2008;39:2997-3002
14. Sho E, et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21:1139-1145
15. Markl M, et al. J Magn Reson Imaging 2003;17:499-506
16. Isoda H, et al. Neuroradiology 2010;52:913-920
17. Isoda H, et al. Neuroradiology 2010;52:921-928

(名古屋大学医学部教授、保健学科放射線技術科学専攻
基礎放射線技術学講座)