頭蓋内狭窄病変

—病態と治療—

高木 康志

徳島大学脳神経外科

Intracranial Atherosclerotic Disease : Pathophysiology and Treatment

Yasushi Takagi, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Tokushima University

The recurrence rate of stroke due to intracranial atherosclerotic disease (ICAD) is known to be high. Surgical treatment against ICAD including intravascular surgery doesn't have enough evidence to prevent from recurrence of stroke. In Asian population, ICAD is more common than in European and American population. In this manuscript, recent knowledge about the pathophysiology and the treatment for ICAD are summarized. Especially, different diagnosis and MRI findings of arteriosclerotic ICAD and other ones are shown. In addition, surgical treatment for ICAD in our institute is described.

(Received September 30, 2020 ; accepted November 4, 2020)

Key words : intracranial atherosclerotic disease, pathophysiology, treatment, MRI**Jpn J Neurosurg (Tokyo) 30 : 785-792, 2021**

はじめに

頭蓋内動脈狭窄は、内科的治療によっては再発率が高いとされ、また現時点で脳血管内治療の有効性についていまだエビデンスがない。また、欧米に比べアジアで多いとされている。本稿では、頭蓋内狭窄病変について、その病態と治療について述べる。鑑別診断とMRI所見との関連、現在のエビデンス、さらにはわれわれの施設での実情を加えて報告する。

頭蓋内狭窄病変の病態

頭蓋内動脈狭窄においても、頭蓋外血管と同様に Russell Ross の提唱したセオリーに基づいて進行するとされる。すなわち① endothelial dysfunction, ② fatty streak

formation, ③ formation of advanced, complicated lesions, そして④ unstable fibrous plaques の順に進行する²³⁾。また、頭蓋内動脈狭窄による脳梗塞はその成因としては、① hemodynamic ischemia, ② in situ thrombosis, ③ artery-to-artery embolism, ④ perforator vessel occlusion, ⑤ complicated mechanism の5つが挙げられる³⁾²⁶⁾。Incidence としてはアジア人に多いとされている²⁴⁾。中国からの報告では全脳梗塞の20~46%を占めるとされ²⁷⁾²⁸⁾、米国からの報告によれば8~10%を占めるとされている²⁴⁾。リスクファクターとしては、喫煙、高脂血症、糖尿病、高血圧や肥満との関連が報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。頭蓋内動脈の頭蓋外動脈と比較しての構造的、機能的な特徴としては、筋性動脈としては、少ない中膜の弾性線維、薄い中膜、外弾性板の不在、vasa vasorum は内頸動脈や椎骨動脈などの大血管のみに存在、脳脊髄

連絡先：高木康志，〒770-8503 徳島市蔵本町3-18-15 徳島大学脳神経外科

Address reprint requests to : Yasushi Takagi, M.D., Ph.D., Department of Neurosurgery, Tokushima University, 3-18-15 Kuramoto-cho, Tokushima-shi, Tokushima 770-8503, Japan

液に囲まれた動脈, tight junction の存在, endothelial permeability の減少, 酸化ストレスに対する防御メカニズムの発達などが挙げられる²²⁾。頭蓋内動脈の動脈硬化は欧米人では頭蓋外血管と比較して軽度であることが報告されている。アジア人, アフリカ人やヒスパニックでは頭蓋外や冠動脈に動脈硬化がない場合に孤立した頭蓋内病変をしばしばもっていることが指摘されている。また, 動脈硬化巣が認められる部位は欧米人では内頸動脈, 頭蓋内椎骨動脈が最も多く, 続いて脳底動脈, 中大脳動脈, 後大脳動脈, そして前大脳動脈とされる。一方, アジア人では中大脳動脈に最もしばしば変化が認められ, 続いて内頸動脈, 脳底動脈, 椎骨動脈, 後大脳動脈, 前大脳動脈と報告されている。また, 多くの報告で小脳動脈や前交通動脈, 後交通動脈はめったに変化がないこと, 内頸動脈で変化が認められるのは主に海綿静脈洞部と上前床突起部で, 脳底動脈では遠位 1/3 と近位 1/3 である¹⁰⁾¹³⁾²²⁾。組織学的には, 剖検脳からの血管と MRI を使った報告が行われている。石灰化病変, 脂質に富む部位, プラーク内出血などの組織内変化と T1 強調画像, T2 強調画像, T2* 強調画像などによる MRI での所見が報告され, 近年の血管壁研究の基礎となっている¹³⁾¹⁶⁾²⁴⁾²⁸⁾。

鑑別診断と MRI

頭蓋内動脈狭窄をきたす疾患のうち, 動脈硬化病変以外の鑑別診断としては, 血管炎, 動脈解離, もやもや病が挙げられる。もやもや病については近年, *RNF213* 遺伝子の関与が報告されているが, 頭蓋内狭窄への関与も報告されている。われわれも家族性もやもや病の家系において, もやもや病のみならず, 片側もやもや病や頭蓋内動脈狭窄が高頻度に認められること, 類もやもや病においても *RNF213* 遺伝子の変異が多く認められることを報告している¹⁸⁾²⁰⁾。鑑別診断としては, 最近頭部 MRI による vessel wall imaging (VWI) の重要性が多く報告されている。VWI は血管腔内の血液信号と血管外の脳脊髄液の信号を抑制する撮像法が特徴である。VWI は脳血管撮影や通常の MRI では評価できない血管壁を評価可能である。VWI は Siemens 社では SPACE sequence, Phillips 社では VISTA sequence, GE 社では CUBE sequence が主に用いられる¹³⁾。動脈硬化病変においては局所に偏在性のプラークが認められる。造影効果もさまざまである。症候性病変は造影を受けやすい傾向があり, 外側へのリモデリング, 不整形, プラーク内出血はプラークの不安定性を示す指標である¹³⁾²⁹⁾。血管炎は多発性, 分節状,

円滑, 全周性の造影病変と血管壁の肥厚が認められる。造影は狭窄部位のみならず, 狭窄のない部分にも認められる。内腔が認められない小血管にも外膜部分に造影が認められるうえに, 脳表や軟膜にも造影が認められる¹³⁾²⁹⁾。動脈解離では VWI により, intimal flap, double lumen, intramural hematoma を伴う “pearl and string sign” が認められる¹³⁾²⁹⁾。造影効果はさまざまである。Time-of-flight MRA と比較して VWI により頭蓋内動脈解離の診断が 11% から 22% に上昇したという報告がある。動脈解離は再発が少なく (6.2% vs. 18.6%), 狭窄の改善が高率に認められる。

症例提示

48 歳男性, 右片麻痺にて発症, NIHSS 13 点, 頭部 MRI で左前頭葉に脳梗塞を認めた。脳血管撮影で左前大脳動脈に不整を認めた (Fig. 1A)。頭部 MRI T1 CUBE gadolinium (Gd) 造影画像にて解離腔, 血管壁と血栓を示すと思われる血管壁の造影所見を認めたため, 前大脳動脈解離による脳梗塞と診断した (Fig. 1B~D)。

頭蓋内動脈狭窄治療のエビデンス

最近の頭蓋内動脈狭窄病変の治療について, 重要な論文を 3 つ挙げるができる。1 つは WASID trial⁵⁾, 2 つ目は SAMMPRIS trial⁶⁾⁷⁾, もう 1 つは WEAVE trial¹⁾ の報告である。WASID trial は 50~99% の頭蓋内動脈狭窄に対するワーファリンとアスピリンの効果の比較試験である。死亡, 重篤な出血, 突然死および心筋梗塞はいずれもアスピリン群で有意に少なかった。また, 虚血性脳卒中中の primary endpoint は両群で差はなかった⁵⁾。この研究で明らかになったのは, 頭蓋内狭窄は再発リスクが高く, 予後が悪い疾患であるということである。この結果を踏まえ, 頭蓋内動脈狭窄に対する外科的治療への期待が強く示された結果であった。SAMMPRIS trial は脳内主幹動脈の 70~99% 狭窄による transient ischemic attack (TIA)/脳卒中発症から 30 日以内の後遺障害のない患者に対する Wingspan stent® (Stryker, USA) を用いたステント留置術と積極的内科的治療との比較試験である。結果は, 30 日後の脳卒中発症または死亡率を検討したところ, 血管内治療を加えるより内科治療のみのほうが有意に低く (14.7% vs. 5.8%, $p=0.002$), 3 年後でも, 内科治療のみのほうでイベント発症が少ない状況は変わらなかった。この結果は積極的内科治療群: アスピリン 325 mg/日 (追跡期間中) + クロピドグレル 75 mg/日 (90 日

Fig. 1 Illustrated case

A : Three-dimensional reconstructive left internal carotid angiography shows irregular shaped vascular walls (arrows).

B-D : Contrast-enhanced magnetic resonance images. **B**, **C**, and **D** represent the sagittal, axial, and coronal sections, respectively of T1 CUBE.

T1 CUBE images show the dissected vascular walls, thrombus, and false lumen of the anterior cerebral artery by the enhanced lesions.

間) + 降圧治療〔目標 SBP < 140 mmHg (糖尿病は < 130 mmHg)〕 + 脂質低下治療 (目標 LDL-C < 70 mg/dL) + 生活習慣介入 (糖尿病, non-HDL-C, 喫煙, 体重, 運動の評価とカウンセリング) における脳卒中再発予防効果の高さを示すとともに, 脳梗塞発症後早期におけるステント留置術の周術期合併症の多さを示すものであった⁵⁾⁶⁾. WEAVE trial は頭蓋内ステント Wingspan の市販後調査である. 使用適応 (22~80 歳, 症候性頭蓋内狭窄 70~99%, modified Rankin Scale (mRS) 3 以下, 2 回以上の脳梗塞, 発症から 8 日以上) を満たす 152 人で 72 時間以内の合併症を調査している. 周術期重篤合併症は 2.6% であり, 発症後早期を避ければステント留置術の周術期合併症はそれほど多くないことが示された¹⁾.

頭蓋内動脈狭窄治療の現状

頭蓋内動脈狭窄病変は非常に再発が多いことが示され

ている. 前述した WASID trial では 1 年間の脳卒中再発または死亡のリスクは 18% で, SAMMPRIS trial では 12.2%, 内頸動脈閉塞の研究である COSS trial では 16% である^{3)5)~7)21)} (Table 1). これらのことを考えても頭蓋内動脈狭窄病変は予後が悪く, その予後を改善する治療の確立が望まれていることがわかる. 一方, 外科的治療についてであるが, まずは EC-IC bypass については日本からの JET study の有効性の報告があるが, 海外のデータにおいては 1987 年の国際共同研究に加え, 2011 年に報告された COSS trial においても, その効果は否定されている. COSS trial においては完全閉塞内頸動脈の TIA か虚血性脳梗塞 120 日以内の症例において, PET にて oxygen extraction fraction (OEF) が上昇している 195 例を外科群 97 例, 内科群 98 例に振り分けた. Primary endpoint は術後 30 日以内のすべての stroke and death および 2 年以内の同側脳梗塞であった. 結果としては 2 年間での primary endpoint は内科群 22.7%, 外科群 21.0%

Table 1 1-year stroke and death rates with medical therapy

Medical therapy	Publication	Patients (n)	One-year stroke and death rate (%)
WASID ⁵⁾	<i>New England Journal of Medicine</i> , 2005	569	18
SAMMPRIS ^{6,7)}	<i>New England Journal of Medicine</i> , 2011	227	12.2
COSS ²¹⁾	<i>The Journal of the American Medical Association</i> , 2011	98	15.4
Total/mean event rate		894	15.4

Table 2 Major Wingspan stent trials with mean time to treatment and complication rates

	Publication	Patients stented (n)	Percentage stented on label for stroke	Periprocedural complications (%)	Time to stent from stroke or TIA (days)
HDE trial ⁴⁾	<i>Stroke</i> , 2007	44	93	4.5	22
US registry ⁸⁾⁹⁾	<i>Stroke</i> , 2007	158	57	6.9	Not reported
	<i>Stroke</i> , 2011				
NIH registry ³³⁾	<i>Neurology</i> , 2008	160	61	6.2	10
SAMMPRIS ⁶⁾⁷⁾	<i>New England Journal of Medicine</i> , 2011	208	8.2	14.7	7
Jiang ¹²⁾	<i>Stroke</i> , 2011	100	71	5	34
Miao ¹⁹⁾	<i>Stroke</i> , 2015	141	56	4.3	19 for TIA/32 for stroke
Zhao ³¹⁾	<i>Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases</i> , 2016	278	Not reported	4.3	21
Gao ¹¹⁾	<i>American Journal of Neuroradiology</i> , 2016	100	50	2	21
Ma ¹⁶⁾	<i>Stroke and Vascular Neurology</i> , 2018	141	56	4	22
WEAVE ¹⁾	<i>Stroke</i> , 2019	152	100	2.6	22

HDE : humanitarian device exemption, NIH : National Institutes of Health, SAMMPRIS : stenting vs aggressive medical therapy for intracranial artery stenosis, TIA : transient ischaemic attack, WEAVE : Wingspan stent system post market surveillance

と有意差を認めず、加えて 30 日以内の同側脳梗塞が内科群 2.0%、外科群 14.4%と外科群の周術期合併症の多さのため 2 年間の追跡の時点で研究は中止となり、EC-IC bypass 術の優位性は証明されなかった²¹⁾。ステント留置術に関しては、SAMMPRIS trial の他に、VISSIT trial による balloon expandable stent の報告もある。この研究でも 1 年間の stroke または hard TIA はステント治療群で内科的治療群と比較して有意に多く認められた³²⁾ [36.2% vs 9.4% ($p=0.02$)]. 頭蓋内動脈狭窄病変に対するステント留置に関しては、最終発作からの手術までに期間により、その周術期合併症リスクが異なることが報告されている^{1)4)6)~9)11)12)16)19)31)33)} (Table 2)。最終発作後中央値 7 日で治療が行われている SAMMPRIS では周術期合併症は 14.7%であったのに対し⁵⁾⁶⁾、10 日以上の研究では 2.0~6.2%であった³⁾ (Table 2)。最終発作後 21 日以上で

ステント留置を行った研究では、術後 1 年間の脳卒中または死亡リスクは 5.8~9.5%であり、これまでに報告されている内科的治療群の成績と比べ遜色なかった³⁾¹²⁾¹⁵⁾¹⁶⁾²⁸⁾³¹⁾ (Table 3)。これらの結果を踏まえ、現在ステント留置術は 22~80 歳で、内科的治療にもかかわらず 2 回以上の発作があり、最終発作から 7 日より先で治療が見込まれる mRS が 3 以下の患者に対し認められている¹⁰⁾。また、WEAVE trial 登録症例の 1 年後の評価が WOVEN trial として今年報告されているが、術後 1 年間の脳卒中または死亡リスクは 8.5%であった²⁾ (Table 3)。これらを総合すると、ステント留置術は症候性頭蓋内動脈狭窄症例に対して積極的内科的治療が無効であった一部の症例に有効であると思われる。血管形成術がステント留置と比較して有効がどうかに関しては、今後の研究が必要であろう。

Table 3 1-year stroke and death rates with stenting 21 days or longer after qualifying event

Stenting	Publication	Patients (n)	One-year stroke and death rate (%)
Jiang ¹²⁾	<i>Stroke</i> , 2011	100	7.3
Li ¹⁵⁾	<i>PLoS One</i> , 2015	429	9.5
Wang ²⁸⁾	<i>Neuroradiology</i> , 2016	196	9.6
Zhao ³¹⁾	<i>Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases</i> , 2016	278	5.8
Ma ¹⁶⁾	<i>Stroke and Vascular Neurology</i> , 2018	141	7.9
Alexander ²⁾	<i>Journal of Neurointervention Surgery</i> , 2020	129	8.5
Total/mean event rate		1,273	8.1

Fig. 2 Intracranial arterial stenosis in Tokushima University Hospital

徳島大学病院脳卒中センターでの経験

徳島大学病院脳卒中センターでは2013年1月～2020年6月まで2,389例の脳卒中疑いの患者が入院した。そのうち、出血性脳卒中853例と脳卒中でなかった284例を除き、虚血性脳卒中は1,252例であった。そのうち、頭蓋内動脈狭窄に対しステント留置術を行ったのは6例、血管形成術を行ったのは4例、STA-MCA bypassを行ったのは2例であった。ステント留置術を行った症例は4例が脳底動脈に対して1例が内頸動脈、1例が中大脳動脈であり、発症後5～127日であった。使ったステントはWingspan 4例、Integrity 2例であった (Fig. 2,

Table 4)。

症例提示

62歳男性、複視、顔面神経麻痺、外転神経麻痺にて発症、NIHSS 3点、頭部MRAで脳底動脈の高度狭窄、橋梗塞を認めた。入院後、内的治療にもかかわらず意識障害が進行し症状の悪化が認められたため脳血管造影を施行した。椎骨動脈造影にて脳底動脈に高度狭窄を認めステント留置術を行った。術後、症状の悪化なく経過した (Fig. 3)。

Table 4 Summary of treatment of intracranial arterial stenosis in Tokushima University Hospital

No.	Age, y	Sex	Lesion location	Percent stenosis, %	Time to stent, days	Anesthesia	Stent (Diameter-Length)	Poststent ballooning	Stroke or death within 30 days
1	62	M	BA	85	5	Focal	Integrity (4 mm-18 mm)		—
2	78	M	BA	67	11	Focal	Wingspan (4 mm-20 mm)		—
3	56	M	BA	60	127	General	Wingspan (3 mm-15 mm)		—
4	77	M	ICA	99	8	General	Wingspan (4.5 mm-20 mm)	+	—
5	69	M	MCA	60	6	Focal	Wingspan (2.5 mm-9 mm)	+	+
6	67	F	BA	81	10	Focal	Integrity (2.75 mm-12 mm)		—

BA : basilar artery, ICA : internal carotid artery, MCA : middle cerebral artery

Fig. 3 Illustrated case

- A :** Left vertebral angiography reveals severe basilar artery stenosis.
B : Three-dimensional (3-D) reconstructive angiographic image shows severe basilar artery stenosis.
C : Left vertebral angiography after stent placement shows improvement in the basilar artery stenosis.
D : 3-D reconstructive angiographic image of the basilar artery shows the stent placement.

まとめ

頭蓋内動脈狭窄病変は虚血性脳卒中の主な原因の1つであり、再発リスクも比較的高い疾患である。内科的治

療としては、抗血小板療法に加え積極的なリスク因子の制御と生活習慣の改善が挙げられる。最近のMRIによるVWIの進歩による、頭蓋内血管狭窄の組織学的診断が鑑別診断には有用である。またステント留置術も含めた治

療法の最適化には、現時点でも至っておらず、今後の臨床研究が必要であると思われる。

COI

著者は日本脳神経外科学会へのCOI自己申告の登録を完了しており、筆頭著者が過去3年1~12月において本論文に関して開示すべきCOIは下記のとおりです。第一三共製薬より講演料（年間合計100万円以上）

文 献

- 1) Alexander MJ, Zauner A, Chaloupka JC, Baxter B, Callison RC, Gupta R, Song SS, Yu W : WEAVE Trial Sites and Interventionalists : WEAVE Trial : final results in 152 On-Label patients. *Stroke* **50** : 889-894, 2019.
- 2) Alexander MJ, Zauner A, Gupta R, Alshekhlee A, Fraser JF, Toth G, Given C, Mackenzie L, Kott B, Hassan AE, Shownkeen H, Baxter BW, Callison RC, Yu W : The WOVEN trial : Wingspan one-year vascular events and neurologic outcomes. *J Neurointerv Surg* **13** : 307-310, 2021.
- 3) Barnard ZR, Alexander MJ : Update in the treatment of intracranial atherosclerotic disease. *Stroke Vasc Neurol* **5** : 59-64, 2019.
- 4) Bose A, Hartmann M, Henkes H, Liu HM, Teng MM, Szikora I, Berlis A, Reul J, Yu SC, Forsting M, Lui M, Lim W, Sit SP : A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses : the Wingspan study. *Stroke* **38** : 1531-1537, 2007.
- 5) Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, Stern BJ, Hertzberg VS, Frankel MR, Levine SR, Chaturvedi S, Kasner SE, Benesch CG, Sila CA, Jovin TG, Romano JG : Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial Investigators : Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* **352** : 1305-1316, 2005.
- 6) Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, Turan TN, Fiorella D, Lane BF, Janis LS, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Torbey MT, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ : SAMMPRIS Trial Investigators : Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. *N Engl J Med* **365** : 993-1003, 2011.
- 7) Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, Fiorella D, Turan TN, Janis LS, Montgomery J, Nizam A, Lane BF, Lutsep HL, Barnwell SL, Waters MF, Hoh BL, Hourihane JM, Levy EI, Alexandrov AV, Harrigan MR, Chiu D, Klucznik RP, Clark JM, McDougall CG, Johnson MD, Pride GL Jr, Lynch JR, Zaidat OO, Rumboldt Z, Cloft HJ : Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis Trial Investigators : Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS) : the final results of a randomised trial. *Lancet* **383** : 333-341, 2014.
- 8) Fiorella D, Levy EI, Turk AS, Albuquerque FC, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Hanel RA, Woo H, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG : US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atherosclerotic disease : periprocedural results. *Stroke* **38** : 881-887, 2007.
- 9) Fiorella DJ, Turk AS, Levy EI, Pride GL Jr, Woo HH, Albuquerque FC, Welch BG, Niemann DB, Aagaard-Kienitz B, Rasmussen PA, Hopkins LN, Masaryk TJ, McDougall CG : U.S. Wingspan Registry : 12-month follow-up results. *Stroke* **42** : 1976-1981, 2011.
- 10) Flusty B, de Havenon A, Prabhakaran S, Liebeskind DS, Yaghi S : Intracranial atherosclerosis treatment : past, present, and future. *Stroke* **51** : e49-e53, 2020.
- 11) Gao P, Wang D, Zhao Z, Cai Y, Li T, Shi H, Wu W, He W, Yin L, Huang S, Zhu F, Jiao L, Ji X, Qureshi AI, Ling F : Multi-center prospective trial of stent placement in patients with symptomatic high-grade intracranial stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol* **37** : 1275-1280, 2016.
- 12) Jiang WJ, Yu W, Du B, Gao F, Cui LY : Outcome of patients with $\geq 70\%$ symptomatic intracranial stenosis after Wingspan stenting. *Stroke* **42** : 1971-1975, 2011.
- 13) Kern KC, Liebeskind DS : Vessel wall imaging of cerebrovascular disorders. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* **21** : 65, 2019.
- 14) Kwee RM, Qiao Y, Liu L, Zeiler SR, Wasserman BA : Temporal course and implications of intracranial atherosclerotic plaque enhancement on high-resolution vessel wall MRI. *Neuroradiology* **61** : 651-657, 2019.
- 15) Li TX, Gao BL, Cai DY, Wang ZL, Zhu LF, Xue JY, Bai WX, He YK, Li L : Wingspan stenting for severe symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis in 433 patients treated at a single medical center. *PLoS One* **10** : e0139377, 2015.
- 16) Ma N, Zhang Y, Shuai J, Jiang C, Zhu Q, Chen K, Liu L, Li B, Shi X, Gao L, Liu Y, Wang F, Li Y, Liu T, Zheng H, Mo D, Gao F, Wang Y, Wang Y, Feng L, Miao Z : Stenting for symptomatic intracranial arterial stenosis in China : 1-year outcome of a multicentre registry study. *Stroke Vasc Neurol* **3** : 176-184, 2018.
- 17) Mandell DM, Matouk CC, Farb RI, Krings T, Agid R, terBrugge K, Willinsky RA, Swartz RH, Silver FL, Mikulis DJ : Vessel wall MRI to differentiate between reversible cerebral vasoconstriction syndrome and central nervous system vasculitis : preliminary results. *Stroke* **43** : 860-862, 2012.
- 18) Matsuda Y, Mineharu Y, Kimura M, Takagi Y, Kobayashi H, Hitomi T, Harada KH, Uchihashi Y, Funaki T, Miyamoto S, Koizumi A : RNF213 p.R4810K variant and intracranial arterial stenosis or occlusion in relatives of patients with moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **26** : 1841-1847, 2017.
- 19) Miao Z, Zhang Y, Shuai J, Jiang C, Zhu Q, Chen K, Liu L, Li B, Shi X, Gao L, Liu Y, Wang F, Li Y, Liu T, Zheng H, Wang Y, Wang Y : Study Group of Registry Study of Stenting for Symptomatic Intracranial Artery Stenosis in China : Thirty-day outcome of a multicenter registry study of stenting for symptomatic intracranial artery stenosis in China. *Stroke* **46** : 2822-2829, 2015.
- 20) Morimoto T, Mineharu Y, Kobayashi H, Harada KH, Funaki T, Takagi Y, Sakai N, Miyamoto S, Koizumi A : Significant association of the RNF213 p.R4810K polymorphism with quasi-moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **25** : 2632-2636, 2016.
- 21) Powers WJ, Clarke WR, Grubb RL Jr, Videen TO, Adams HP Jr, Derdeyn CP : COSS Investigators : Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia : the Carotid Occlusion Surgery Study randomized trial. *JAMA* **306** : 1983-1992, 2011.
- 22) Ritz K, Denswil NP, Stam OC, van Lieshout JJ, Daemen MJ :

- Cause and mechanisms of intracranial atherosclerosis. *Circulation* **130** : 1407-1414, 2014.
- 23) Ross R : The pathogenesis of atherosclerosis—An update. *N Engl J Med* **314** : 488, 1986.
 - 24) Sacco RL, Kargman DE, Gu Q, Zamanillo MC : Race-ethnicity and determinants of intracranial atherosclerotic cerebral infarction. The Northern Manhattan stroke study. *Stroke* **26** : 14-20, 1995.
 - 25) Shin J, Chung JW, Park MS, Lee H, Cha J, Seo WK, Kim GM, Bang OY : Outcomes after ischemic stroke caused by intracranial atherosclerosis vs dissection. *Neurology* **91** : e1751-e1759, 2018.
 - 26) 植田敏浩 : 症候性頭蓋内動脈狭窄の内科的治療と脳血管内治療の現状. *脳外誌* **26** : 714-720, 2017.
 - 27) Wang Y, Zhao X, Liu L, Soo YO, Pu Y, Pan Y, Wang Y, Zou X, Leung TW, Cai Y, Bai Q, Wu Y, Wang C, Pan X, Luo B, Wong KS ; CICAS Study Group : Prevalence and outcomes of symptomatic intracranial large artery stenoses and occlusions in China : the Chinese Intracranial Atherosclerosis (CICAS) Study. *Stroke* **45** : 663-669, 2014.
 - 28) Wang ZL, Gao BL, Li TX, Cai DY, Zhu LF, Xue JY, Bai WX, Li ZS : Outcomes of middle cerebral artery angioplasty and stenting with Wingspan at a high-volume center. *Neuroradiology* **58** : 161-169, 2016.
 - 29) van der Kolk AG, Zwanenburg JJ, Denswil NP, Vink A, Spliet WG, Daemen MJ, Visser F, Klomp DW, Luijten PR, Hendrikse J : Imaging the intracranial atherosclerotic vessel wall using 7 T MRI : initial comparison with histopathology. *AJNR Am J Neuroradiol* **36** : 694-701, 2015.
 - 30) Wong KS, Huang YN, Gao S, Lam WW, Chan YL, Kay R : Intracranial stenosis in Chinese patients with acute stroke. *Neurology* **50** : 812-813, 1998.
 - 31) Zhao T, Zhu WY, Xiong XY, Li J, Wang L, Ding HY, Wei F, Zhou Y, Gong ZL, Cheng SY, Liu Y, Shuai J, Yang QW : Safety and efficacy of Wingspan stenting for severe symptomatic atherosclerotic stenosis of the middle cerebral artery : analysis of 278 continuous cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis* **25** : 2368-2372, 2016.
 - 32) Zaidat OO, Fitzsimmons BF, Woodward BK, Wang Z, Killer-Oberpfalzer M, Wakhloo A, Gupta R, Kirshner H, Megerian JT, Lesko J, Pitzer P, Ramos J, Castonguay AC, Barnwell S, Smith WS, Gress DR ; VISSIT Trial Investigators : Effect of a balloon-expandable intracranial stent vs medical therapy on risk of stroke in patients with symptomatic intracranial stenosis : the VISSIT randomized clinical trial. *JAMA* **313** : 1240-1248, 2015.
 - 33) Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, Chaloupka J, Lutsep H, Barnwell S, Mawad M, Lane B, Lynn MJ, Chimowitz M ; NIH Multi-center Wingspan Intracranial Stent Registry Study Group : The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology* **70** : 1518-1524, 2008.

要 旨

頭蓋内狭窄病変—病態と治療—

高木 康志

頭蓋内動脈狭窄は、内科的治療によっては再発率が高いとされ、また現時点で脳血管内治療の有効性についてもいまだエビデンスがない。また、欧米に比べアジアで多いとされている。頭蓋内狭窄病変について、その病態と治療について現状を述べる。中でも鑑別診断と MRI 所見との関連、現在のエビデンス、さらにはわれわれの施設での実情を加えて報告する。

脳外誌 **30** : 785-792, 2021