

多発性硬化症・視神経脊髄炎患者での頸静脈還流障害の検討

田中 正美^{1)*} 内炭 弘嗣²⁾ 田中 恵子³⁾

要旨：頭蓋内から体循環へもどる静脈の還流障害により中枢神経組織に鉄が沈着し、リンパ球が鉄に反応することで脱髄病変が生じるという Zamboni らの多発性硬化症 (MS) 血管障害説を検証した。日本人 MS17 例および視神経脊髄炎 (NMO) 患者 11 例を対象に頸部エコーをもちいて内頸静脈の断面積および流速を測定した。断面積では両疾患に差異はみられなかったが、MS1 例、NMO2 例で血流障害をみとめた。今回の結果から、頸部エコー検査でみるかぎり、内頸静脈での静脈還流障害は、抗アクアポリン 4 抗体が病態に関与する NMO と比較して MS で顕著であるとはいえず、Zamboni らの仮説を支持する根拠はえられなかった。

(臨床神経 2011;51:430-432)

Key words：多発性硬化症，視神経脊髄炎，脱髄，慢性大脳脊髄静脈循環不全

はじめに

多発性硬化症 (MS) の新しい病因として、頭蓋内から体循環へもどる静脈還流の障害により¹⁾、中枢神経に鉄が沈着し、リンパ球が鉄に反応することで脱髄病変が生じるという血管障害説 (Chronic cerebrospinal venous insufficiency : CCSVI) が提唱された²⁾。これを受けて、米国で頸静脈にステントを挿入する治療を受けた患者が死亡したこともあり、MS で静脈還流に障害があるかどうか欧米で問題となっている³⁾。筆者らは、当初の報告にあったような頸静脈の著明な狭窄あるいは拡張が日本人再発寛解型 (RR) MS 患者でみとめられるかどうかについて、抗アクアポリン 4 抗体が病態に深く関与していることが動物実験で証明されている視神経脊髄炎 (NMO) もふくめて検討したので報告する。

対象と方法

対象は 2010 年 9 月から 10 月まで当院に通院した McDonald の診断基準 (Ann Neurol 2001 ; 50 : 121-7) を満足する RRMS17 例 (男性 8 例、女性 9 例、年齢は 20 から 58 歳、中間値は 38 歳、経過期間は 16 カ月から 31 年、中間値は 9 年 2 カ月)、Wingerchuk の 2006 年の診断基準 (Neurology 2006 ; 66 : 1485-9) を満足する視神経脊髄炎 (NMO) 11 例 (うち、9 例が抗アクアポリン 4 抗体⁴⁾陽性で、男性 1 例、女性 10 例、年齢は 23 から 60 歳、中間値は 44 歳、経過期間は 4 年から 23 年、中間値は 8 年) である。頸部エコー (Vivid 7 PRO, GE

ヘルスケア・ジャパン、東京) は臥位でおこない、左右内頸静脈径と流速を測定した。静脈径はプローブの圧迫により変化しうるので、もっとも圧がかかっていないと考えられる状態で測定した。静脈径は中央部で計測し、下流で狭窄があって拡張する可能性もあるので、断面積を MS と NMO とで比較した。

結 果

頸部エコー上、MS および NMO の全例で内頸静脈に閉塞や狭窄あるいは拡張部位はみとめなかった。エコーで求められた左右の内頸静脈中央部の短径と長径から断面積とそれぞれの流速を求めた。MS でも NMO でも断面積に左右差はなく (Mann-Whitney による有意差検定ではそれぞれ $p=0.2744$ と $p=0.0612$)、左右の内頸静脈を 2 疾患で比較しても有意差はなかった (右が $p=0.9803$ 、左が $p=0.1322$) (Table 1a)。また、MS1 例、NMO2 例で流速をみとめなかった。流速でも 2 疾患で左右差はなく (MS で $p=0.6171$ 、NMO で $p=0.5754$)、左右の内頸静脈の流速を 2 疾患で比較すると、左では有意差はなかったが ($p=0.0660$)、右では NMO で有意に流速が低下していた ($p=0.0224$) (Table 1b)。

MS では、流速がみとめられなかった 1 例を除くと、断面積で平均値 $\pm 2SD$ の範囲を超える、または 5% 以下あるいは 95% 以上の値を示した患者、流速では平均値 $-2SD$ 以下あるいは 5% 以下の値を示した患者はいなかった。

*Corresponding author: NHO 宇多野病院多発性硬化症センター [〒616-8255 京都市右京区鳴滝音戸山 8]

¹⁾NHO 宇多野病院多発性硬化症センター²⁾NHO 宇多野病院循環器科³⁾金沢医科大学神経内科

(受付日：2011 年 2 月 1 日)

Table 1 Cross-sectional area (a) and venous flow (b) in internal jugular veins of Japanese multiple sclerosis and neuromyelitis optica.

	MS (n = 17)		NMO (n = 11)	
	Right	Left	Right	Left
a) Min	18.8 mm ²	15.6 mm ²	10.4 mm ²	13.3 mm ²
Max	117.8	103.0	110.8	92.9
Median	59.8	48.4	62.5	38.9
Mean ± SD	63.8 ± 27.1	53.0 ± 25.7	62.6 ± 28.6	40.6 ± 21.4
b) Min	0 cm/sec	0 cm/sec	0 cm/sec	0 cm/sec
Max	120.0	120.0	81.0	91.0
Median	47.0	51.0	27.0	31.0
Mean ± SD	50.1 ± 25.9	53.1 ± 26.0	28.1 ± 21.8	33.8 ± 27.1

MS: multiple sclerosis, NMO: neuromyelitis optica, SD: standard deviation

考 察

Zamboni らの報告では、RRMS の 22/35 (63%) で内頸静脈の流速消失がみとめられたが¹⁾、今回のわれわれの検討では、MS および NMO 症例の一部で流速が計算できないほどに停滞していたものの MS と NMO との比較で差異はなく、当初 MS 症例の病態に関与する事象として報告されたような内頸静脈の著明な狭窄や拡張はみとめられなかった。また、Zamboni らは椎骨静脈の逆流がみとめられる type D は一次性進行型 MS に特徴的で 75% にみとめられ、RRMS でも 2 例 (17%) でみとめられると報告している¹⁾。今回、われわれは静脈造影をおこなっていないので、内頸静脈より心臓側で狭窄していて、椎骨静脈を逆流している患者を検出できてはいない。

欧米での追試でも Zamboni らの結果を否定する報告が多い。Doepf らの報告では RRMS の 4/56 (7.1%)⁵⁾、Baracchini らの報告でも Clinically isolated syndrome の 3/50 (6%) だけでしか内頸静脈の流速消失がみとめられておらず⁶⁾、今回の RRMS での 1/17 (5.9%) でのみ流速消失がみとめられた結果と類似している。CCSVI 仮説に対する批判の根拠は、白質や灰白質でみとめられる、MS で特徴的な一次性的脱髄病変が急性あるいは慢性の chronic venous brain disease でみとめられることはない、MS では視神経炎を呈する頻度が高いが、venous stasis retinopathy はみられない、MS で普遍的にみとめられる脊髄の脱髄や軸索変性は、血管内静脈圧が上昇しても出現しない、脊髄からの静脈還流の経路は 4 ルートもありうっ滞しにくい、頭蓋内静脈圧が亢進する病態は多いが MS と関連しない、一過性全健忘は jugular venous insufficiency と関連していることが知られているが⁷⁾、MS とは関連がない、MS が radical neck dissection の合併症として発症することはないし、脳 MRI で経過をみても、MS をうたがわせるような所見を呈することもなく、手術で両側内頸および外頸静脈を結紮する機会があった患者で、数週間後に脳 MRI を撮っても、脳内病変は出現しない、といったことなどが挙げられている⁸⁾。また、Cardiovascular and Interventional Radiological

Society of Europe (CIRSE) は CCSVI 治療に関するコメントを発表し、内頸静脈はそもそも 2 カ所まで狭窄があることは周知の事実であるし、バルーンで静脈を広げる治療(ステントを入れるばあひもふくめて)は効果があったとしてもブラシーポ効果と思われ、今のところ根拠に乏しいと批判した⁹⁾。

CCSVI に関しては、脳萎縮による血液循環量の低下¹⁰⁾による脳からの静脈流の低下の影響も指摘されている。ただ、MS は静脈周囲炎が主体であり、静脈との関連は否定できず、2011 年の第 27 回 ECTRIMS でも CCSVI は主要なテーマに位置づけられている。

本研究は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究」班(主任研究者: 楠 進近畿大学神経内科教授)の助成を受けました。

文 献

- 1) Zamboni P, Galeotti R, Menegatti E, et al. Chronic cerebrospinal venous insufficiency in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:392-399.
- 2) Zamboni P. Iron-dependent inflammation in venous disease and proposed parallels in multiple sclerosis. *J Royal Soc Med* 2006;99:589-593.
- 3) Rudick RA. Is multiple sclerosis caused by venous insufficiency? *Nat Rev Neurol* 2010;6:472-474.
- 4) Tanaka K, Tani T, Tanaka M, et al. Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions. *Mult Scler* 2007;13:850-855.
- 5) Doepf F, Paul F, Valdueza JM, et al. No Cerebrocervical venous congestion in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;68:173-183.
- 6) Baracchini C, Perini P, Calabrese M, et al. No evidence of chronic cerebrospinal venous insufficiency at multiple sclerosis onset. *Ann Neurol* 2011;69:90-99.
- 7) Sander D, Winbeck K, Etgen T, et al. Disturbance of venous flow patterns in patients with transient global amnesia. *Lancet* 2000;356:1982-1984.
- 8) Khan O, Filippi M, Freedman MS, et al. Chronic cerebro-

spinal venous insufficiency and multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2010;67:286-290.

- 9) Reekers JA, Lee MJ, Belli AM, et al. Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe commentary on the treatment of chronic cerebrospinal venous in-

sufficiency. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; published on line.

- 10) Sundstöm P, Wåhlin A, Ambarki K, et al. Venous and cerebrospinal fluid flow in multiple sclerosis: A case-control study. *Ann Neurol* 2010;68:255-259.

Abstract

Evaluation of blood flow and the cross-sectional area of internal jugular vein in Japanese multiple sclerosis and neuromyelitis optica patients

Masami Tanaka, M.D.¹⁾, Hiroshi Uchizumi, M.D.²⁾ and Keiko Tanaka, M.D.³⁾

¹⁾MS Center, Utano National Hospital

²⁾Department of Cardiology, Utano National Hospital

³⁾Department of Neurology, Kanazawa Medical University

Zamboni et al proposed a new hypothesis for the pathomechanisms of multiple sclerosis (MS): chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI). Using Doppler ultrasound and venograms, they found severe extracranial venous stenosis in MS patients. They suggested that a venous obstruction in the neck caused a reflux back into the brain, which led to edema and demyelination.

We examined the blood flow and the cross-sectional area of the internal jugular veins using Doppler ultrasound (Vivid 7 PRO, GE Health Japan, Tokyo) in 17 MS (8 males and 9 females; 20-58 years of age, median 38 years) and 11 neuromyelitis optica (NMO) Japanese patients (1 male and 10 females; 23-60 years of age, median 44 years). Nine of the 11 NMO patients were seropositive for anti-aquaporin4 antibodies.

We did not find any obstruction or stenosis of the internal jugular veins in any patient. Other disorders such as bilateral internal and external jugular venous ligation or radical neck dissection, which result in venous stasis, are not known causes of demyelination in the central nervous system. Our data also does not support the hypothesis of CCSVI theory, despite the fact that our study was limited to a small group of patients and the examination was performed only using Doppler ultrasound.

(*Clin Neurol* 2011;51:430-432)

Key words: multiple sclerosis, neuromyelitis optica, demyelination, Chronic cerebrospinal venous insufficiency (CCSVI)