

第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

Clinical characteristics and brain MRI findings in myeloproliferative neoplasms

骨髄増殖性腫瘍の臨床的特徴と頭部 MRI 所見についての研究

日本医科大学大学院医学研究科 内科系 神経内科学分野
大学院生 長井 弘一郎

Journal of the Neurological Sciences, volume 416, 2020 掲載

DOI: 10.1016/j.jns.2020.116990.

骨髄増殖性腫瘍 (Myeloproliferative neoplasms; MPNs) は脳血管障害を始めとした血栓症の合併頻度が高く *JAK2V617F* 遺伝子との関連が注目されている。しかしながら、MPNs における脳血管障害の発症頻度や頭部 MRI 画像所見の特徴はよく分かっていない。我々は、MPNs である真性多血症 (Polycythemia Vera; PV) や本態性血小板血症 (Essential Thrombocythemia; ET) の脳梗塞の頻度、臨床的特徴および頭部 MRI 画像の特徴について明らかにするため本研究を行った。

2017年9月から2019年6月までの期間に、当院の血液内科専門医の診察により MPNs と診断された患者を対象とし、全例で遺伝子解析、血液検査 (白血球数, Hb 値, 血小板数), 頭部 MRI を行い、前向きに調査した。遺伝子変異に関しては、*JAK2V617F*, *JAK2Ex12del*, *MPLW515L/K*, *CALR* の遺伝子変異を測定した。脳梗塞巣との関連のある独立因子を、ロジスティック回帰分析を用いて調べた。回帰モデルは、年齢 60 歳以上, 性別, *JAK2V617F* 遺伝子変異, 血液検査所見, 単変量解析で $p < 0.1$ となる項目を多変量モデルに加えて調整し、オッズ比は 95%信頼区間で表した。統計学的有意差は、 $p < 0.05$ とした。頭部 MRI は、脳梗塞の有無, 梗塞の数, 梗塞部位, 脳血管の狭窄を評価した。

最終的に 101 例が登録 (女性 61 例, 平均 68 [49-73] 歳, PV 34 例 ET 67 例) された。脳梗塞は 23 例 (23%) に認めた。脳梗塞を有する群で、年齢 ($p = 0.028$), 高血圧 ($p = 0.005$), 脂質異常症 ($p = 0.008$), 血栓症の既往 ($p < 0.0001$) を有意に多く認めた。一方で、*JAK2V617F* 遺伝子変異の頻度は両群で差を認めなかった ($p = 0.342$)。ロジスティック回帰分析では、60 歳以上 (Odds ratio (OR) 7.34, 95% confidence interval (CI) 1.08-49.7, $p = 0.041$), 血栓症の既往 (OR 40.6, 95%CI 7.97-207, $p < 0.0001$) が脳梗塞の独立した関連因子であった。脳梗塞の画像的特徴は、23 例中 6 例が深部白質, 3 例が皮質, 1 例が脳幹・小脳領域, 5 例が単血管領域に, 8 例が多血管領域に多発性に脳梗塞巣を認めた。2 例は主幹動脈に塞栓性の血管閉塞を認めた。

以上、結果をまとめると MPNs 患者の 23% で画像上の脳梗塞巣を認めた。60 歳以上の高齢、血栓症の既往は脳梗塞の独立した関連因子であったが、*JAK2V617F* 遺伝子変異や血液検査所見には関連がなかった。頭部 MRI では、約 60% が多発性の脳梗塞巣を呈しており、多発性の脳梗塞を認めた MPNs 患者のうち 2 例は、塞栓性の血管閉塞の所見を呈していた。

第二次審査では、他の血栓症と脳梗塞の臨床所見や画像所見の違い、MPNs の脳梗塞の特徴的な画像所見の見分け方、ET と PV の血栓症リスクの相違点、原発性骨髄線維症や慢性骨髄性白血病の脳梗塞に関する質問があったが、いずれも的確な回答がなされた。

骨髄増殖性腫瘍の脳梗塞に関する知見は少なく特に頭部 MRI 画像に関してのまとまった報告はない。本研究の結果は、骨髄増殖性腫瘍の脳梗塞の画像的特徴を前向きに調査したものであり、脳梗塞の治療や鑑別に重要な役割を果たす可能性がある。

以上より学位論文として価値があるものと判定した。