

は髄鞘の淡明化、血管周囲腔拡大とグリオーシスが主体であった。また基底核の小高信号病変は小梗塞であった。同部位は T2 強調画像でも高信号を呈した。

症例 3 : 66 歳男性。Caps および rims に関しては症例 1, 2 と同様の所見を呈した。大脳深部白質には彌慢性の高信号を認め、髄鞘の淡明化とグリオーシスを認めた。白質前方に中心が低信号、周囲が高信号の小病変を認め、病理所見は血管周囲腔の拡大を伴う脳梗塞であった。さらにその病変の近くにも小梗塞を認めたが、MRI では彌慢性の白質高信号域に隠れたため検出できなかった。fast FLAIR にて基底核外側に低信号を伴う小高信号域を認め、病理学的に小梗塞であった。

#### D. 考察

無症候性脳梗塞の MRI 画像とその病理所見に関しては多数の検討がなされている。その多くは MRI の撮像条件として T2 強調画像あるいはプロトン密度強調画像を用いたもので、無症候性脳梗塞は T2 強調画像で高信号を呈するとされてきた。我々の検討では、特に基底核・視床に関して T2 強調画像で高信号を呈する小病変のうち、辺縁の形態が不整で視床にあるものに梗塞が多い結果を得た。また大きさはラクナ梗塞が血管周囲腔拡大よりも有意に大きかったが、オーバーラップも多数認めた。大脳白質に関しては T2 強調画像で認められる白質の彌慢性あるいは斑状病変は髄鞘の淡明化とグリオーシス、caps は髄鞘の淡明化、グリオーシス、血管周囲腔拡大からなっていた。また rims は脳室上衣下のグリオーシスでありいずれも従来の報告にほぼ一致した所見を得た。

最近施行されることの多い fast FLAIR 法は

脳脊髄液の信号を抑制することで、T2 強調画像ではともに高信号を呈するラクナ梗塞と血管周囲腔拡大を鑑別するのに有用であるとされている。本例では基底核および深部白質の小梗塞を fast FLAIR 法で識別することができた。特に T2 強調画像では明確ではない病変を描出できたことは価値あるものと考えられる。しかし深部白質の彌慢性高信号域に隠れた小梗塞は fast FLAIR 法でも描出は困難である可能性もある。また基底核に認められた多数の血管周囲腔拡大は、小梗塞がないにも関わらず fast FLAIR 法で高信号が混在した画像を呈した。その原因は明らかではないが、少なくとも基底核病変に関してはさらに解析を要するであろう。Caps や rims は fast FLAIR 法を用いることで、T2 強調画像以上に病変を明瞭にとらえることができると考えられる。

#### E. 結論

fast FLAIR 法は大脳白質の髄鞘の淡明化、グリオーシス、血管周囲腔拡大をほぼその部位に対応した高信号病変として描出し、T2 強調画像と比較してもより明瞭な画像を得ることができる。さらにこの彌慢性の白質病変に隠れた小梗塞は、T2 強調画像では描出できなくとも、fast FLAIR 法で検出できる可能性がある。fast FLAIR 法は白質の虚血性病変を検討するうえで有用な撮像法と考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Takao M, Koto A, Tanahshi N, Fukuuchi Y, Takagi M, Morinaga S. Pathologic findings of silent, small hyperintense foci in the basal ganglia and thalamus on MRI. Neurology 1998;52:666-668.

- 2) 渡邊 茂, 福内靖男. 無症候性脳梗塞の  
対策と治療. 治療と管理上必要な検査.  
Clin Neurosci 1998;17:208-211.
- 3) 厚東篤生, 高尾昌樹, 福内靖男, 高木誠,  
早川功. 無症候性脳梗塞の診断と臨床的  
意義. 臨床成人病 1988;28:685-691.
- 4) 厚東篤生, 福内靖男. 無症候性脳梗塞と  
拡大した血管周囲腔との鑑別. 「無症候  
性脳血管障害と血管病変」端和夫, 小林  
祥泰 編. 1988, 55-59.

## 大脳白質病変の発生・進展要因とその対策に関する研究

分担研究者 峰松 一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門部長

159例を対象としたretrospective studyにおいて、白質病変の重症度に関連する有意の危険因子は、加齢、高血圧であった。年齢が60～69歳で、高血圧を有し、明らかな痴呆のない例を対象に、認知機能と定量的 SPECT 検査による脳循環予備能の評価をprospectiveに行い、白質病変の重症度との関連を検討した。重症白質病変例では、白質の局所脳血流量は低下し、軽度の認知機能障害を伴っていた。しかしながら、白質病変の重症度と脳循環予備能（ACZ 反応性）の間には有意の関連を認めなかった。

### A. 研究目的

白質病変の重症度に関連する危険因子明らかにし（retrospective study）、白質病変の重症度別に、認知機能と定量的 SPECT 検査による脳循環予備能の評価を行う（prospective study）。

### B. 研究方法

Retrospective study の対象は、'92-'97年のラクナ梗塞急性期入院198例中、MRI が施行された159例（男性111例、女性48例、平均68歳）である。診療録より、年齢、性、脳卒中既往、危険因子（糖尿病、高血圧、高脂血症）、心房細動、虚血性心疾患の有無を調べた。また、MRI (T2強調画像) より、白質病変の重症度をFazekasの分類に従って、PVH(periventricular hyperintensity)、DWMH(deep white matter hyperintensity)につき、それぞれgrade 0-3の4段階に分けた。白質病変の重症度に対して有意に関連する危険因子を多変量解析にて求めた。

Prospective studyの対象は、年齢 60-69 歳で、高血圧を合併し、主幹脳動脈病変を有さず、明らかな痴呆のない例である。白質病変の重症度を、MRI (T2強調画像) よりPVH、DWMHが grade 0-1 の L-A(-)群と、PVH、DWMHが grade 2-3 の L-A(+)群の 2 群に分けた。認知機能検査は、Mini-mental state examination (MMSE) と SKT（主にドイツ語圏で用いられている脳機能障害による注意障害、記憶障害の重症度を定量的に評価する認

知機能検査）を施行した。脳循環予備能は、IMP-ARG 法による安静時 SPECT検査と、同法によるacetazolamide (ACZ) 負荷SPECT検査により判定した。白質病変の重症度別に、認知機能と局所脳血流量について比較検討した。

### C. 研究結果

Retrospective studyにおけるPVH/DWMHの症例数は、grade 0: 6/21, grade 1: 39/64, grade 2: 56/49, grade 3: 58/25であった。PVH、DWMHの重症度に対する有意な危険因子は、加齢と高血圧であった。一方、高脂血症がないことは、PVHの重症度に対する有意な危険因子であった。

Prospective studyに関しては、これまで7例の登録評価が終了した。L-A(-)群は4例、L-A(+)群は3例で、平均年齢はいずれも64歳であった。MMSEの総得点は2群間に有意差はなかった。SKTの総得点は、L-A(+)群がL-A(-)群に比して有意に高値（4.7点/1.8点）であった。局所脳血流量は、深部白質では、L-A(+)群の安静時、ACZ負荷時いずれも、L-A(-)群に比して有意に低下していた。皮質では、L-A(+)群の安静時は、L-A(-)群に比して低下傾向( $p < 0.1$ )にあり、ACZ負荷時は有意に低下していた。一方、ACZ負荷前後の局所脳血流量の変化率 $\% \Delta CBF$ には、L-A(-)群、L-A(+)群間に有意差はなかった。

### D. 考察

白質病変の重症度に対する有意な危険因子が加齢と高血圧であったことは、これまでの他の研究と一致した。その他の危険因子である高脂血症や糖尿病などに関しては賛否両論があり、一定した見解はない。今回の研究対象が、全てラクナ梗塞急性期入院例であったことから、対象選択上のバイアスについても十分に考慮する必要がある。

今回の検討結果より、重症白質病変例では、明らかな痴呆がなくても、軽度の認知機能障害が存在することが明らかとなった。これまでの研究でも、白質病変の重症度と注意機能、前頭葉機能、動作性認知機能などの低下とが関連するという成績が多い。こうしたわずかな機能障害を検出するには、一般に用いられている MMSE などの簡易知能検査は不向きで、時間のかかるより細かな検査が必要とされてきた。今回用いた SKT は比較的短時間で行える検査だが、白質病変の影響を明瞭に捉えることが可能であった。

一方、白質病変における ACZ 反応性と PET 上の脳循環代謝諸量との関連については未解決である。今回の成績を単純に考えるならば、一定の認知機能障害を伴う白質病変例における脳深部血管拡張能は保たれていることになる。以前我々は、PET 検査と ACZ 負荷 SPECT 検査を同様の症例に実施したことがあるが、ACZ 反応性は保たれていたが酸素摂取率は上昇していた。白質病変例における脳循環障害の機序の特殊性なのか、あるいは血流量測定における技術的な問題なのか、今後症例を重ね、また PET による評価を追加して、明らかにすべきと考える。

## E. 結論

重症白質病変例では、明らかな痴呆がなくても白質の局所脳血流量は低下し、軽度の認知機能障害が存在した。今回の検討では、白質病変の重症度と脳循環予備能（ACZ 反応性）の関連はなかった。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① C. Yokota, Y. Hasegawa, K. Minematsu, T. Yamaguchi: Effect of acetazolamide reactivity on long-term outcome in patients with major cerebral artery occlusive diseases. Stroke, 29: 640-644, 1998.

- ② 横田千晶、峰松一夫、長谷川泰弘、山口武典：脳循環予備力障害と慢性期血圧管理：acetazolamide 負荷 SPECT 用いた前向き長期追跡調査. 脳卒中 18:388-393, 1996.

- ③ Kimura K, Yasaka M, Koga M, et al: Successful application of three-dimensional transcranial power Doppler imaging in two stroke patients. Internal Medicine 37:770-774, 1998.

- ④ Kimura K, Yasaka M, Wada K, et al: Diagnosis of middle cerebral artery stenosis by transcranial color-coded realtime sonography. AJNR 19: 1893-1896, 1998

- ⑤ 横田千晶、長谷川泰弘、峰松一夫、山口武典：主幹脳動脈病変例における脳循環予備力障害と大脳白質病変、無症候性脳梗塞の進展. 脳卒中（印刷中）

### 2. 学会発表

木村和美、他：経頭蓋カラードブラによる中大脳動脈狭窄診断. 第23回日本脳卒中学会総会、1998.6.25-26、札幌（脳卒中 20:161, 1998）

## G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

# アンギオテンシン変換酵素 (ACE) の 遺伝子多型と脳動脈硬化、脳血管障害

山之内博 (東京都老人医療センター内科部長)  
名倉博史 (東京都老人医療センター神経内科医長)  
中原賢一 (東京都老人医療センター検査科医長)

ACE遺伝子多型と脳動脈硬化、脳血管障害との関係を422剖検例を対象に検討した。中大脳動脈硬化度はDD型が他の2型に比し、有意に高度であったが、脳底動脈では遺伝子多型による有意差はみられなかった。脳血管障害全体の頻度、出血や梗塞の頻度は遺伝子多型との間に有意な関連はみられなかった。

キーワード：アンギオテンシン変換酵素、遺伝子多型、脳血管障害

## A. 研究目的

アンギオテンシン変換酵素 (ACE) は主に肺血管の内皮細胞に存在し、不活性化アンギオテンシンIを血管収縮と血管平滑筋増殖作用を有するアンギオテンシンIIに変換する酵素であり、アルドステロンを介して血圧調節に関与しており、その濃度の上昇は動脈硬化を促進させると推定されている。一方、ACEはキニン-ブラジキン代謝においてキニンを不活化する作用を有しており、その阻害剤は血管拡張作用があり、局所の血流調節に関与していると考えられている一酸化窒素 (NO) の産生を増加させることが知られている。すなわちACEは全身的にも局所的にも循環調節に重要な役割を果たしていると考えられる。ACE遺伝子は第17番染色体長腕にあり、26個のエクソンと25個のイントロンよりなる。その第16イントロンには287bpのalu配列を挿入するInsertion型 (I型) と、これを欠くDeletion型 (D型) が知られており、遺伝子型としてはDD型、ID型、II型の3つが存在する。このうちD型は既

に虚血性心疾患の危険因子の一つであることが指摘されているが、脳血管障害との関連についてはまだ一定の結論が得られていない。今回我々はACE遺伝子多型と脳血管障害との関係、およびその背景となる脳動脈硬化との関係を明らかにすることを目的に本研究を行った。

## B. 研究方法

対象は422剖検例であり、男性209例、女性213例、平均年齢81.5歳 (65歳~104歳) である。ACEの遺伝子型は剖検時に採取した組織片よりゲノムDNAを精製し、PCR法にてDD型、ID型、II型に分類した。脳動脈硬化は狭窄度によりなし、25%以下、26~50%、51~75%、76%以上の5段階評価とし、それぞれを指数化してあらわした。中大脳動脈については左右の指数の合計を動脈硬化度とした。脳血管性病変は乳頭体を通る冠状断としたのち、1cm毎のスライスにより肉眼的に判定した。脳梗塞は径5mm以下のものを小病変とし、それ以上のものを深部梗塞と皮質梗塞に分類した。

### C. 研究結果

ACE遺伝子型の頻度はDD型52例(12.3%; 男24例、女28例)、ID型185例(43.8%; 男94例、女91例)、II型185例(43.8%; 男91例、女94例)であり、各群の男女比に有意差はなく、平均年齢もそれぞれ $81.3 \pm 7.6$ 歳、 $81.2 \pm 8.0$ 歳、 $81.8 \pm 8.1$ 歳と有意差を認めなかった。中大脳動脈硬化指数はDD型 $4.25 \pm 1.98$ 、ID型 $3.47 \pm 2.18$ 、II型 $3.57 \pm 2.03$ とDD型はID型、II型に比し有意( $p < 0.05$ )に高度であったが、高血圧の有無別の検討では症例数が減少することもあり、遺伝子型による動脈硬化に有意差はみられなかった。男女別の検討では男性においてDD型とID型との間に有意差がみられたが、女性ではいずれの群の間にも有意差は認められなかった。脳底動脈では遺伝子型による動脈硬化度に有意差は認められず、これは性別、高血圧の有無別に見当しても同様であった。脳出血や脳梗塞、TIAも含めた脳血管障害全体の頻度はDD型75%、ID型64%、II型64%と3群間で有意差を認めなかった。次に脳血管障害を出血性病変のみ、出血性病変と梗塞性病変の混在、梗塞性病変のみの3群に分類してその頻度を比較した。出血性病変の頻度はDD型5.0%、ID型10.2%、II型4.2%と3群間で有意差を認めなかった。出血性病変と梗塞性病変の混在する頻度はDD型18.0%、ID型12.7%、II型18.5%と有意差を認めなかった。梗塞性病変の頻度はDD型77.0%、ID型77.1%、II型77.3%とこれも有意差を認めなかった。次に梗塞性病変を径5mm以下を小病変、それ以上のものを深部梗塞と皮質梗塞に分類し、その頻度を検討した。いずれの群も梗塞性病変の約半数は小病変が占めており(DD型

53.3%、ID型57.1%、II型54.3%)、その頻度に有意差はなかった。深部梗塞の頻度はDD型16.7%、ID型12.1%、II型8.7%と有意差は認めなかった。深部梗塞と皮質梗塞の混在する頻度はDD型10%、ID型11%、II型16.3%と有意差はなかった。皮質梗塞の頻度についてもDD型20%、ID型16.5%、II型15.2%と有意差を認めなかった。

### D. 考察

ACE遺伝子多型と動脈硬化性疾患との関連については血圧を介した作用、局所循環調節作用を介した作用、線溶系抑制作用を介した作用が考えられ、D型が動脈硬化促進、血栓形成傾向を有する可能性が指摘されている。ACE遺伝子多型と動脈硬化性疾患との関係についてはまず心筋梗塞との関連が検討され、DD型が危険因子である可能性が指摘された。脳血管障害との関係については、これまで主に2つの点から検討が加えられてきた。一つは頸動脈の超音波所見との比較であり、もう一つはCT、MRIなどの画像所見との比較である。前者については主に超音波による内膜中膜厚(IMT)が検討され、DD型でIMTが厚いとする報告もあるが、最近の多くの報告ではACE遺伝子多型と頸動脈硬化所見とは有意な相関はないとされている。剖検例を対象とした報告はRasmussenらのもの以外は見当たらないが、それによればDD型がID型、II型より動脈硬化が高度であったと述べている。我々の検討でも中大脳動脈において同様な結果が得られたが、ACE遺伝子多型と動脈硬化との関係は動脈により異なり、脳底動脈では有意な関連はみられなかった。すなわちACE遺伝子多型が動脈

硬化に及ぼす影響は中大脳動脈と脳底動脈では異なっており、このことは動脈硬化の危険因子が動脈により異なっている可能性を示唆している。またACE遺伝子型と中大脳動脈との関係は性別や高血圧の有無別に検討するとはっきりしなくなった。すなわちACE遺伝子型は一部の脳動脈硬化に影響を及ぼす可能性はあるがその程度はごく弱いものと思われる。脳卒中との関連については、脳梗塞の既往の有る例でDD型の頻度が高い(1)、家族歴の有る例でDD型の頻度が高い(2)、高血圧例において脳梗塞を有する例でDD型の頻度が高い(3,4)、60歳以下の血栓型脳梗塞でDD型の頻度が高い

(5)などの報告がある一方、脳出血にしても脳梗塞にしてもその有無と遺伝子型との間には有意な関係が認められない(6)という報告もありまだ一定の結論が得られていない。最近の2つの大規模調査ではACE遺伝子型と脳卒中との関連は否定的であり(7,8)、剖検例を対象にした我々の検討でもACE遺伝子多型と脳血管障害の頻度、脳卒中の型、脳梗塞の大きさや部位との間には全く有意な関係はみられなかった。臨床例に比べ剖検例では動脈硬化の程度や脳血管障害の有無の判定に疑問が生ずる余地は少ないが、より重症で合併症の多い例が選択されている可能性は否定できない。このような症例選択のバイアスをなくすためには前向き調査が必要となるが、最近発表されたACE遺伝子型と脳卒中の頻度に関する唯一の前向き調査でも有意な関連はみられなかった(9)。

#### E. 結論

剖検例を対象ACE遺伝子型と脳動脈硬

化、脳血管障害の有無、型、部位との関係につき検討し、以下の結果を得た。

- 1) 中大脳動脈ではDD型はID型、II型に比し有意に動脈硬化が高度であったが、脳底動脈ではこの関係はみられなかった。
- 2) ACE遺伝子型と脳血管障害の頻度、脳出血、脳梗塞の頻度、脳梗塞の大きさや部位(深部か皮質か)との間には全く有意な関係はみられなかった。

以上からACE遺伝子型は一部の脳動脈硬化に影響を与える可能性があるが脳血管障害の発症とは直接関係しないと考えられる。

#### F. 引用文献

- 1) Margaglione M, Celentano E, et al: Deletion polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene in patients with a history of ischemic stroke, *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, Vol. 16, No. 2: 304-309, 1996.
- 2) Maeda Y, Ikeda U, et al: Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in hypertensive individuals with parental history of stroke. *Stroke*, Vol. 27, No. 9: 1521-1523, 1996
- 3) Ueda S, Weir CJ, et al: Lack of association between angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and stroke, *J Hypertens*, Vol 13, No. 12 1597-1601, 1995

- 4) Kario K, Kanai N, et al:  
Ischemic stroke and the gene for  
angiotensin-converting enzyme  
in Japanese hypertensives,  
Circulation, Vol.96, No.9:1630-  
1633, 1996.
- 5) Doi Y, Yoshinari M, et  
al: Polymorphism of the  
angiotensin-converting enzyme  
(ACE) gene in patients with  
thrombotic brain infarction,  
Atherosclerosis, Vol.132, No.2:  
145-150, 1997.
- 6) Catto A, Carter AM, et  
al: Angiotensin-converting  
enzyme insertion/deletion  
polymorphism and  
cerebrovascular disease,  
Stroke, Vol.27, No.3:435-  
440, 1996
- 7) Agerholm-Larsen B, Tyjerg-  
Hansen A et al: ACE gene  
polymorphism as a risk factor  
for ischemic cerebrovascular  
disease, Ann Intern Med,  
Vol.127, No.5:346-355, 1997.
- 8) Sharma P: Meta-analysis of the  
ACE gene in ischemic stroke,  
J Neurol Neurosurg Psychiatry,  
Vol.64, No.2:227-230, 1998.
- 9) Zee RY, Ridker PM et al:  
Prospective evaluation of the  
angiotensin-converting enzyme  
insertion/deletion polymorphism  
and the risk of stroke,  
Circulation, Vol.99, No.3:  
340-343, 1999.
- G. 研究発表
1. 論文発表
- ① 山之内博: 脳血管性痴呆の病態と治  
療—白質病変による痴呆—  
脳と循環, Vol.3, No.1:51-  
55, 1998
2. 学会発表
- ① 山之内博: Binswanger型白質脳症の  
臨床と病理: 第39回日本神経学会総  
会(京都), シンポジウム「皮質下  
血管性痴呆の成因と治療」, 1998