

図2 全身平均血圧に対する遠位部中大脳動脈血管内圧の比

D. 考察

今回測定したラット中大脳動脈は比較的頸動脈に近い部分であり、全身血圧の影響が大きい。個々の実験中においても全身血圧の変動と血管内圧の変動は並行しており、血圧変動は脳の主幹動脈さらには脳表から脳実質への血管にかかる圧力に大きく影響を及ぼしていると考えられる。血管径と血管内圧に関する報告では、血管径が増大するに従って血管内圧が上昇するとされている[Hajdu MA, Circulation Res 66:1747, 1990]。今回の実験でも体重増加に伴い、測定部位である中大脳動脈の血管径も拡大していたことからこれらの影響も考慮する必要がある。減圧機構に関しては毛細血管レベルでの血管内圧が40mmHgであることを考えると、100 mmHg以上の血管内圧の減圧がなされなければならないことになる。この減圧が細動脈レベルで一気になされているとは考えにくく、細動脈に至る過程においても血管内圧が徐々に減圧される機構が存在している可能性が推測される。今回の実験結果から全身血圧が中大脳動脈に至るまでの過程での減圧機構について考えると、若年ラットでは加齢ラットに比

較しこの部位で有意な減圧が認められた。一方、加齢ラットにおいては、中大脳動脈に至るまでの減圧は血管径の拡大もあり比較的軽度であった。つまり加齢が進むにつれて、より末梢での減圧が行われていることを示唆しており、全身血圧の変動の影響は加齢により細動脈に及びやすい状態になると考えられる。また血管径が細くなるほど、その内圧の変動が小さくなるとの報告もあり、個体の加齢による影響を考えた時、若年ラットでは今回の測定部位つまり中大脳動脈より遠位での変動は小さく、また加齢ラットでは変動が大きいことも考えられる。今回の実験は正常血圧ラットによるもので高血圧負荷による血管変化がなく減圧機構の障害については検討できないが、加齢により中大脳動脈レベルまでの減圧機構に変化が生じることは今後の脳卒中易発症ラット等における検討の際に重要な知見と思われる。

E. 結論

正常血圧ラットにおいて主幹脳動脈レベルの減圧機構が加齢により影響を受けることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. K.Okada, Li-Hua Wu, S.Kobayashi : Diffusion-Weighted MRI in Severe Leukoaraiosis. *Stroke* 30(2):478-479, 1999

2. K.Yamashita, S.Kobayashi, S.Yamaguchi: Ocular Convergence and periventricular hyperintensity on magnetic imaging in adults.

Jpn. J. Appl. Physiol 29(4):237-240, 1999

3. Y. Notsu, T.Nabika, H.Y. Park, J.Masuda, S.Kobayashi: Evaluation of genetic risk factor for silent brain infarction. *Stroke* 30(9):1881-1886, 1999

4. K.Yamashita, K.Iijima, S.Kobayashi : Relationship among activities of daily living, apathy, and subjective well-being in elderly people living alone in a rural town. *Gerontology* 45: 279-282, 1999

5. Imaoka K, Kobayashi S, Fujihara S, Shimode K, Nagasaki M: Leukoencephalopathy with cerebral amyloid angiopathy: a semiquantitative and morphometric study. *J Neurology* 246:661-666, 1999

6.K.Takahashi, M.Kitani, H.Fukuda, S.Kobayashi: Vascular risk factors for atherosclerotic lesions of middle cerebral artery detected by magnetic resonance angiography. Acta Neurol Scand 100:395-399,1999

2.学会発表

1. S. Kobayashi: Clinical management of post-stroke depression -report from Japan-

International Stroke Society 1st Regional Meeting, 99/4/22, Yokohama

2. S.Kobayashi, K.Okada, N.Suyama, A.Nagai, S.Yamagata: Risk Factors for Clinical Stroke in the Subjects Who Received a Brain Check-up. International Stroke Society Regional Meetin, 99/4/24, Yokohama

3. K.yamashita, K.Iijima, S.Kobayashi: Periventricular Hyperintensity and Cognition in Normal Adults. International Stroke Society Regional Meeting.99/4/24, Yokohama

4. A.Shirasawa, N.Suyama, S.Kobayashi, S.Yamaguchi, K.Okada: Cerebrovascular Autoreguration and Silent Cerebrovascular Lesions. International Stroke Society Regional Meeting. 99/4/23, Yokohama

5. Y.Watanabe, K.Okada, N.Suyama, S.Yamagata, A.Nagai, S.Kobayashi: Apathy and regional cerebral blood flow in Parkinson's disease. XIXth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function. 99/6/13, Denmark

6. K.Okada, N.Suyama, H.Oguro, Y.Watanabe, S.Yamaguchi, S.Kobayashi: Medication-induced hallucination and cerebral blood flow in Parkinson's disease. XIXth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function. 99/6/13, Denmark

7. K.Takahashi, M.Kitani, H.Fukuda, S.Kobayashi: Atherosclerotic lesions of middle cerebral artery and lipoprotein(a) are not correlated periventricular hyperintensity on MRI.

XIXth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function, 99/6/13, Denmark

8. A.Shirasawa, N.Suyama, S.Kobayashi, S.Yamaguchi, K.Okada: Cerebrovascular dysautoregulation in patients with vascular dementia of

Binswanger's type. XIXth International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism and Function. 99/6/13, Denmark

G. 知的所有権の取得状況

なし

厚生科学研究補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

虚血性脳血管障害患者における NADPH oxidase *p22 phox* 遺伝子多型の解析に関する研究

分担研究者 福内靖男 慶應義塾大学神経内科教授

研究要旨[目的]虚血性脳血管障害において NADPH Oxidase *p22 phox* 遺伝子多型が関与するか否かにつき検討した。[対象・方法]対象は 226 名の虚血性脳血管障害患者、対照として 301 名の健常人とした。Restriction fragment length polymorphism-polymerase chain reaction 法を用いて *p22 phox* 遺伝子多型を解析した。[結果]*p22 phox* (C242T) 遺伝子多型解析において、虚血性脳血管障害患者では T allele を有する者が有意に高値であった。また、病型別においてはアテローム硬化性脳梗塞で T allele の頻度が最も高く、病変の数が複数例で T allele の頻度が高い傾向を示した。さらに、ロジスティック回帰分析にてこの遺伝子多型は虚血性脳血管障害の独立した risk factor であることが示唆された。[結論]NADPH Oxidase *p22 phox* 遺伝子の多型は脳血管障害の新しい危険因子となることが示唆された。

慶應義塾大学神経内科
教授 福内靖男

A. 研究目的

活性酸素は、動脈硬化や虚血性疾患の病態に関与していることが知られている。特に、NADPH Oxidase は血管内皮細胞や血管平滑筋において活性酸素の生成に中心的役割を担っていることが報告されている。近年、NADPH Oxidase の構成分子である *p22 phox* の C242T 遺伝子多型が虚血性心疾患の発症に関連することが示唆されている。今回、我々は虚血性脳血管障害において NADPH oxidase *p22 phox* の C242T 遺伝子多型との関連を検討した。

B. 研究方法

当院神経内科にて加療中の虚血性脳血管障害患者(アテローム硬化性脳梗塞、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作) 226 例 (年齢 58±8、mean±S.D.) と年齢、性別を一致させた健常人 301 例 (年齢 59±4) より末梢血採血を行っ

た。全血より Polymerase Chain Reaction (PCR) 法により NADPH oxidase *p22 phox* 遺伝子の exon4 を増幅し、制限酵素 Rsa I を用いて Restriction Fragment Length Polymorphism (RFLP)として C242T 遺伝子多型を解析した。

〈倫理面への配慮〉

対象全例より紙面にて承諾を得た。

C. 研究結果

虚血性脳血管障害患者において CC 型、CT 型+TT 型はそれぞれ 177 名(78.3%)、46+3 名(21.7%)であった。健常人においては CC 型、CT 型+TT 型はそれぞれ 261 名(86.7%)、38+2 名(13.3%)であり、虚血性脳血管障害患者において CT+TT 型を有する頻度が有意に高値であった (odd ratio 1.81、95% CI 1.15-2.86、 $p=0.011$)。病型別の検討では、アテローム硬化性脳梗塞、ラクナ梗塞、一過性脳虚血発作においてそれぞれ odd ratio は、2.22 (95% CI 1.11-2.78、 $p=0.015$)、1.71 (95% CI 1.01-2.88、 $p=0.046$)、1.37 (95% CI 0.45-3.05、 $p=0.306$) であった。また、他の危険因子を含めたロジスティック回帰分析においても有意差を認め

た($p=0.02$)。

D. 考察

NADPH oxidase *p22 phox* の C242T 遺伝子多型の T allele の頻度は、健常者に比べ虚血性脳血管障害患者において、アテローム硬化性脳梗塞・ラクナ梗塞・一過性脳虚血発作の順に高い傾向が認められた。さらに、ロジスティック回帰分析にて虚血性脳血管障害の独立した危険因子であることも示唆された。

E. 結論

本研究は虚血性脳血管障害と *p22 phox* の遺伝子多型の関連性を検討した最初の報告である。*p22 phox* C242T 遺伝子多型の T allele は、虚血性脳血管障害の新しい risk factor となりうることが示唆された。

F. 研究発表

1. 学会発表

第十一回日本脳循環代謝学会総会
虚血性脳血管障害患者における NADPH oxidase *p22 phox* 遺伝子多型の解析
伊東大介¹⁾ 棚橋紀夫¹⁾ 福内靖男¹⁾ 吉田 正²⁾ 齊藤郁夫²⁾ 竹下栄子³⁾ 村田 満³⁾ 渡辺清明³⁾ 慶應義塾大学神経内科¹⁾、同保健管理センター²⁾、同中央臨床検査部³⁾

2. 論文発表

Ito D, Murata M, Watanabe K, Yoshida T, Saito I, Tanahashi N, Fukuuchi Y, C242T Polymorphism of NADPH Oxidase p22PHOX Gene and Ischemic Cerebrovascular Disease in Japanese Population Stroke. 2000; in press

G. 知的所有権の取得

特許取得 なし

実用新案登録 なし

その他 なし

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

年齢が60～70歳で、高血圧を有し、有意な主幹脳動脈病変のない例を対象に、白質病変の重症度と認知機能および定量的 SPECT 検査による脳循環予備能との関連を検討した。高度白質病変例では、深部白質および皮質の局所脳血流量は低下し、SKTで検出可能な認知機能障害が存在した。SKTで評価した認知機能障害の程度と皮質（特に前頭葉）の局所脳血流量には有意の逆相関があった。白質病変の重症度と脳循環予備能（ACZ 反応性）とは関連しなかった。

A. 研究目的

大脳白質病変の重症度と認知機能および定量的 SPECT 検査による脳循環予備能との関連を明らかにする（prospective study）。

B. 研究方法

対象は、年齢60-70歳、高血圧があり、有意な主幹脳動脈病変を合併しない13例（男性10例、女性3例、平均63歳）である。白質病変(leukoaraiosis, L-A)の重症度は、MRI (T2強調画像) で判定し、PVH(periventricular hyperintensity)、DWMH(deep white matter hyperintensity)が Fazekasの分類 grade 0-1 の L-A(-)群 6例と、grade 2-3 の L-A(+)群 7例の 2群に分けた。認知機能検査として、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 法による安静時およびacetazolamide (ACZ) 負荷時の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を比較検討した。

C. 研究結果

平均年齢は、L-A(-)群61歳、L-A(+)群65歳で、両群間には有意差はなかった。MMSEの総得点は両群とも平均28点であったが、SKTの総得点はL-A(+)群5.2点、L-A(-)群1.3点と、L-A(+)群が有意に高かった(p=0.01)。すなわち、L-A(+)群には軽度の認知機能障害があると判断された。安静時局所脳血流量

は、深部白質及び皮質のいずれも、L-A(+)群がL-A(-)群に比して有意に低下していた(20.1±2.2/27.0±2.9 対 25.8±3.6/36.3±3.5ml/min/100g, p<0.05)。一方、ACZ 負荷前後の局所脳血流量変化率には、L-A(-)群、L-A(+)群間に有意差はなかった。

SKTの総得点と安静時局所脳血流量は皮質において有意の逆相関があり(Spearman rank correlation, Rho=-0.79, p=0.008)、なかでも前頭葉との相関係数が最も高かった(Rho=-0.89, p=0.003)

D. 考察

一側性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の進展や、無症候性脳梗塞の発生につき107例を対象として prospectiveに研究した初年度の研究結果では、脳循環予備力障害と無症候性脳梗塞発現、脳萎縮や白質病変の進展との間に明らかな関連を見い出せなかった。第2年度は、有意な主幹脳動脈病変を合併しない198例の白質病変の重症度に関連する危険因子を retrospectiveに調べた。その結果、①白質病変の重症度に対する有意な悪化因子は、加齢、高血圧であった。②高脂血症例では、側脳室周囲高信号病変(PVH)の重症度が有意に軽かった。本結果は、CTやMRIで診断されるL-Aが、加齢や高血圧と深く関連するというこれまでの大規模な研究結果とも一致していた。最終年度は、年齢を一致させ、高血圧合併例で、主幹脳動脈病変のない例を対象と

して、大脳白質病変と認知機能、および脳循環予備能に関するprospectiveな研究を行った。高度白質病変例では、MMSEが正常であるにもかかわらず、SKTで認知機能障害が検出された。MMSEでは判定されない程度の認知機能障害であっても、SKTにて明瞭に捉えることが可能であることが示された。SKTは、老年型痴呆に対する新薬開発時の効果判定に有効と期待されているが、SKTの結果と脳循環代謝諸量とを比較検討した研究はこれまで報告されていない。高血圧を有する白質病変例での局所脳血流量は、明らかな痴呆がなければ低下しないという報告や軽度低下するという報告があるが、いずれの研究も、認知機能の判定にはWechesler Adult Intelligence ScaleやMMSEなどが用いられている。今回我々は、高血圧のあるL-A(+)例のSKTの総得点は、L-A(-)例に比して有意に高く、SKTの総得点と安静時局所脳血流量は皮質（特に前頭葉）において有意の逆相関があるという結果を得た。これは、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他の研究成績とも一致する。

最近、YamauchiらはPETを用いた検討を行い、白質病変の重症度には、一側性内頸動脈閉塞に伴う脳循環予備力障害に加えて、ラクナ梗塞で示される細動脈硬化症の存在が重要であると報告している。この結果は、①一側性内頸動脈閉塞に伴う脳循環予備力障害のみでは白質病変の重症化は見られず、②高度白質病変例でも、有意な主幹脳動脈病変のない例の脳循環予備能は保たれているという今回の研究結果と矛盾しない。つまり、主幹脳動脈病変あるいは細動脈病変のいずれか一方のみでは、代償機転が働き、白質病変の重症化には必ずしもつながらない。

今後、白質病変の臨床的意義を更に明らかにするためには、関連する危険因子や血管病変をマッチさせた上で、白質病変の重症度別に、軽度の変化に鋭敏な認知機能検査や空間分解能に優れた脳循環代謝測定法を用い、長期にわたる追跡が必要と思われる。

E. 結論

高度白質病変例では、深部白質および皮質の局所脳血流量は低下し、SKTで検出可能な認知機能障害が存在した。SKTで評価した

認知機能障害の程度と皮質（特に前頭葉）の局所脳血流量には有意の逆相関があった。白質病変の重症度と脳循環予備能（ACZ反応性）とは関連しなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① 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 21:225-231, 1999

2. 学会発表

- ① Fujimoto S, Hasegawa Y, Tagaya M, et al: Spontaneous improvement of hemodynamic failure in occlusive disease of major cerebral arteries: Importance of contralateral vascular lesion. 25th International Stroke Conference, Feb. 10-12, 2000, New Orleans, Louisiana, USA
- ② 脇田政之、他：大脳白質病変に伴う認知機能障害：SKTによる検討. 第4回認知神経科学会、1999年7月16-17日、東京

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

血管性白質障害の病態生理に関する研究

分担研究者：山之内博（東京都老人医療センター内科部長）

研究協力者：石井賢二（東京都老人総合研究所研究員）

ポジトロンCTとMRIの3次元的画像重ね合わせ手法により、進行性血管性白質障害(PSVE)の白質病変(PVH)と血流代謝パラメータの局所的対応関係について検討した。一部の症例では更に経時的な観察も行った。PVHの周辺部分で不均一に酸素摂取率の上昇が認められ、後にその部分へのPVHの進展がみられた。このことから、PVHの出現には白質の虚血が重要な役割を果たしていることがわかった。

A. 研究目的

進行性血管性白質障害 (Progressive Subcortical Vascular Encephalopathy: PSVE)、いわゆるBinswanger型脳症は、老年者において進行性の痴呆をきたす重要な疾患である。病理学的には白質の広範な慢性粗鬆化と細動脈の高度な動脈硬化性変化を特徴とするが、その病態はまだよくわかっていない。われわれはPETとMRIを用いて血管性白質障害の発

症進展の病態生理学的メカニズムを調べた。特にMRI T2強調画像における高信号域の分布と血流代謝パラメータ変化との関係を、PETとMRIの3次元的画像重ね合わせにより検討した。

B. 研究方法

対象：MRI T2強調画像上白質に広範な高信号領域を認め、高血圧があり、明らかな神経

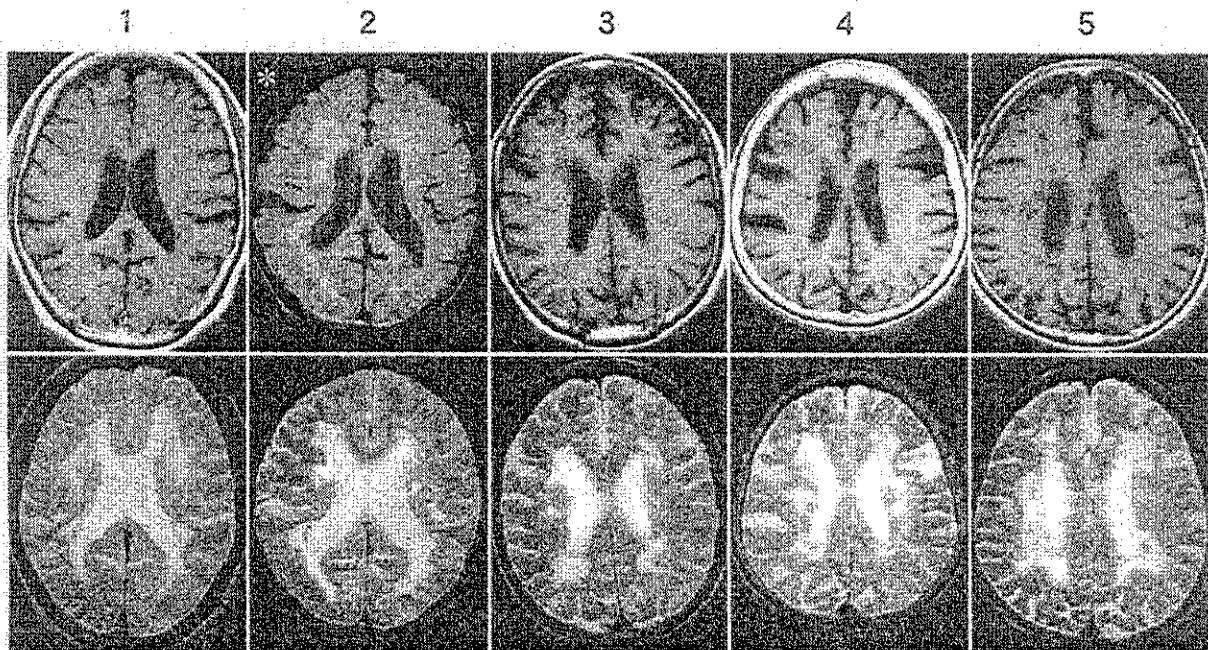


図1 対象となった症例5例のMRI T1強調画像（1例*はプロトン密度画像）：上段とT2強調画像：下段。いずれの例も、T2強調画像で広範な傍側脳室白質の高信号領域(PVH)と小梗塞の散在が認められる。

表1 症例のまとめ

症例	年齢	性別	臨床症状	合併症	脳血管造影	PET再検	経過*
1	68	F	健忘、失神発作	高血圧	閉塞なし	2年後	不変
2	61	M	歩行障害、構音障害	高血圧	閉塞なし	.	不変
3	73	M	一過性片麻痺	高血圧	閉塞なし	1年後	不変
4	72	F	歩行障害、構音障害	高血圧	閉塞なし	1年後	増悪
5	78	M	歩行障害、筋硬縮	高血圧	閉塞なし	.	不変

*脳血管造影の閉塞なしとは、主要脳動脈に閉塞の見られないことを意味する。

経過は初回PET検査時から3年間の臨床症状とMRI所見の変化の有無を表す。

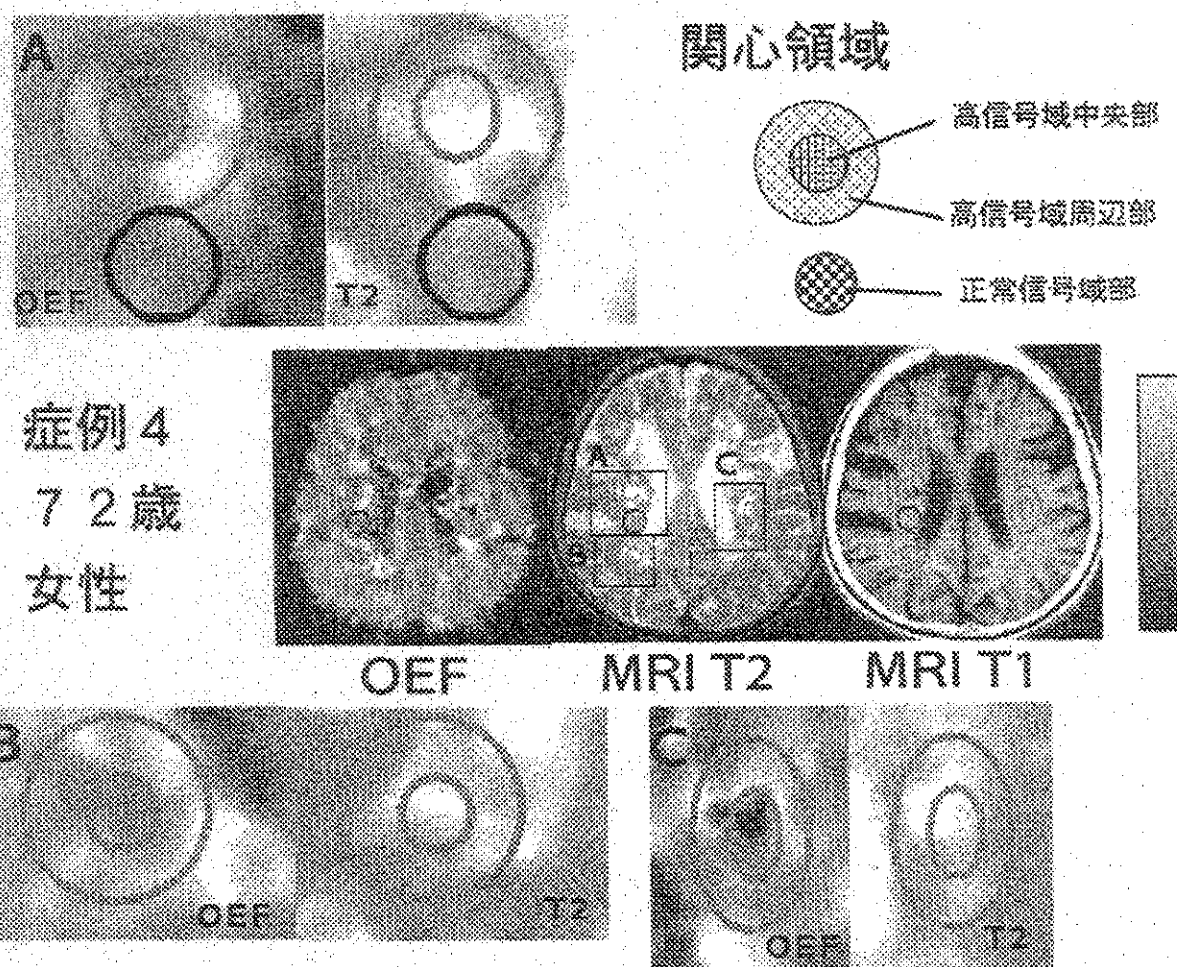


図2 MRIの信号強度変化と酸素摂取率の関係。MRI T2強調画像でみられる脳室周囲高信号領域(PVH)とその周辺で、血流・代謝がどのように変化しているのかを調べるため、MRI T2強調画像において高信号領域の中心部、周辺部および信号強度の正常な白質に関心領域をおき、3次元的に位置合わせをしたPET画像とMRI T1強調画像上に重ね合わせ表示した。PVHに対応するT1強調画像領域は低信号ではなく、梗塞には至っていないと考えられる。PVHの中心部では酸素摂取率(OEF)は、むしろ低下しているが、PVHの周辺部はOEFが上昇している部分と正常部分とがまじら状に存在していることがわかる。

症状を欠くかきわめて軽い5例（年齢 70.4 ± 6.3 歳）を対象とした。全例のMRIを図1に、臨床所見のまとめを表1に示す。臨床的評価およびPETとMRIを施行後、全例について抗血小板剤の投与と高血圧の管理を行い、MRIと臨床所見によって最低3年間経過観察した。うち3例についてはPETの再検査を行った。測定結果は正常対照5例（年齢 67.6 ± 5.5 歳）と比較した。

データ収集および解析法：酸素-15標識ガス ($C^{15}O_2$, $^{15}O_2$, $C^{15}O$) 定常吸入とPET（島津製作所：HEADTOME-IV）により局所脳血流量（CBF）、酸素代謝率（ $CMRO_2$ ）、酸素摂取率（OEF）、血液量（CBV）を計測した。MRIはSIGNA（GE社製、1.5T）を用いて、T1強調画像（TR 400 ms、TE 20 ms）とT2強調画像（TR 2000 ms、TE 80 ms）を撮像した。PETとMRIをコンピュータ上で3次元的に重ね合わせ、MRIの位置でPET画像を切り直した。重ね合わせ表示により、MRIの信号強度とPETの各パラメータとの対応関係を調べた。また、高信号域の中心部および辺縁部に関心領域（ROIs）を置き、ピクセル値のヒストグラムと、各パラメータの変化を調べた。

C. 研究結果

MRI T2強調画像の白質高信号領域の辺縁部ではCBFの低下に対して $CMRO_2$ の低下は軽く、その結果OEFが上昇して misery perfusion を呈しているところが見られた。これに対し、白質病変の中央部ではCBF、 $CMRO_2$ はともに低下しており、OEFは正常かむしろ低下していた。一方CBVは白質の辺縁部で増加しているが中央部では更に増加する傾向がみられた（図2、3）。5例のうち4例は経過観察中臨床症状に変化がなく、MRIとPETの結果にも変化が見られなかった。しかし、1例はリスクの管理を行ったにも関わらず進行性に悪化した。この症例では初回の検査でOEFが上昇していた辺縁部に白質障害が広がっていることがわかった（図4）。

D. 考察

PVHの辺縁部でOEFの上昇がみられたことから、PVHの出現に白質の虚血が関与している可能性が示唆された。このことは、PVHが経過とともに拡大した症例のOEFの変化によっても裏付けられた。一方、MRI T1画像が低信号となっておらず、画像診断上梗塞では

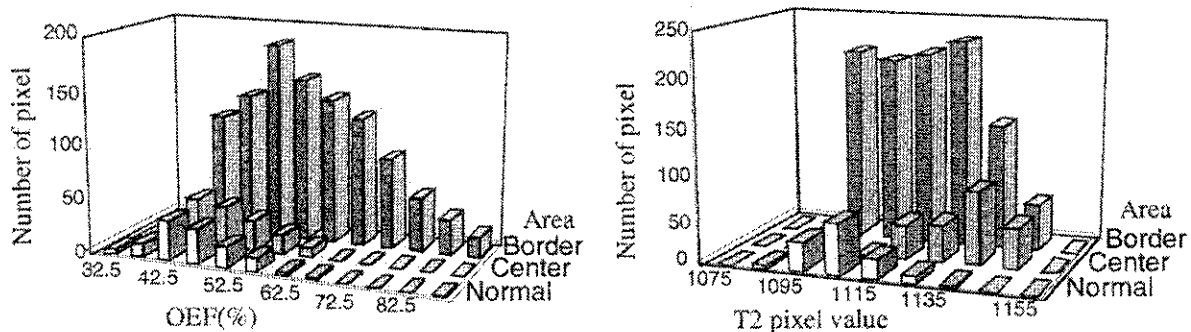


図3 関心領域内のピクセル値のヒストグラム。関心領域はT2強調画像の信号強度によって設定したので、T2のピクセル値はPVHの中心部が正常部に比較して高く、辺縁部は高い部分と正常部分が混在している。しかし、中心部のOEFは上昇しておらず、OEFの高い部分は辺縁部にある、すなわち、PVHの周辺部にのみ虚血パターンが認められることがわかる。

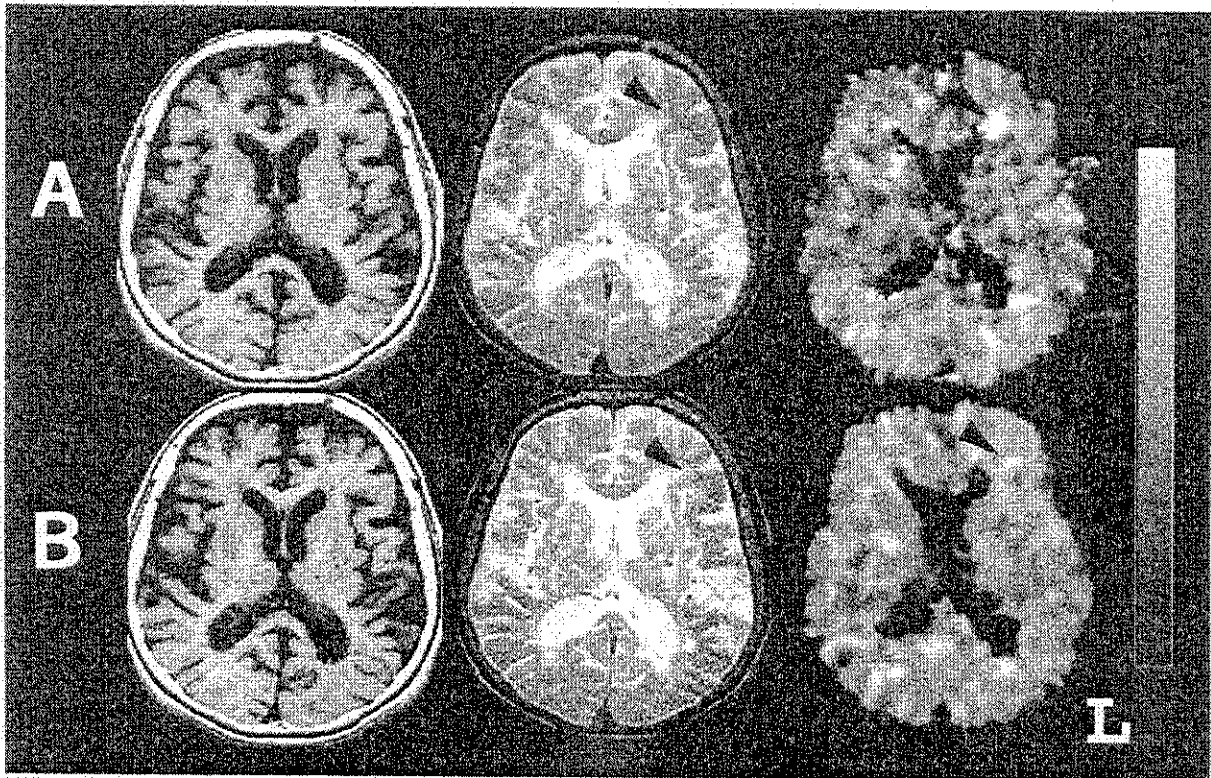


図4 1年の経過観察で症状の進行した症例。初回検査時(A)と1年後(B)のMRI T1強調画像、T2強調画像、PET酸素摂取(OEF)率画像(左より)をそれぞれ示す。初回検査時、辺縁部でOEFの上昇していた白質領域(矢印)はMRIの高信号領域(PVH)が拡大し、新たな辺縁部でOEFの上昇が見られる。

ないことが確認されるPVHの中央部において血流、酸素代謝がともに低下していることは、この領域である程度の細胞障害が既に生じていると考えられる。しかし、PVH中央部のCBVの増加は虚血状態と考えられる辺縁部よりも更に高度であり、PVH中心部における組織障害の原因が単純な虚血のみではないという可能性も考えられる。今後の症例の積み重ねと、病理所見との詳細な対比が必要となる。

E. 結論

PVHの出現と進展には白質の虚血が先行する。

F. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

1) Ishii, K., Senda, M., Toyama, H., Oda, K., Nagura, H. and Yamanouchi, H. Pathogenesis of vascular leukoencephalopathy - Analysis of topographical relationship between PET and parameters and MRI intensities. J Cereb Blood Flow Metab, 19(suppl. 1), 473, 1999.

第19回国際脳循環代謝学会(コペンハーゲン)、1999年