

脳動脈瘤発生増大のメカニズム

The mechanism of cerebral aneurysmal formation and growth



横井俊浩 青木友浩 齋藤 実 野崎和彦(写真)

Toshihiro Yokoi¹, Tomohiro Aoki², Minoru Saito¹ and Kazuhiko Nozaki¹

滋賀医科大学医学部脳神経外科学講座¹、京都大学大学院医学研究科脳神経外科学講座²

◎未破裂脳動脈瘤は破裂により、くも膜下出血をきたすことから、社会的に重要な疾患である。脳動脈瘤の特徴的な病理所見として、内弾性板の消失や中膜平滑筋細胞消失などの血管壁の退行変性がみられ、脳動脈瘤の発生には環境因子、遺伝的因子などの関与が示唆されている。脳動脈瘤形成に炎症関連因子が重要な役割を果たしているとの報告があり、ヒトの破裂脳動脈瘤および未破裂脳動脈瘤両者においてマクロファージなどの炎症細胞が動脈瘤壁に集簇している。炎症細胞の浸潤が脳動脈瘤壁にみられる中膜平滑筋細胞の脱落やコラーゲン線維の障害や消失に関連し、炎症に関与する因子として、NF- κ B、TNF- α などが注目されている。今後、脳動脈瘤の発生や増大にかかわる因子を抑制する、外科的治療に替わるあらたな治療法が開発される可能性がある。

Key word : 脳動脈瘤, 病理, 関連因子, 炎症

未破裂脳動脈瘤は一般人口の数パーセントの有病率で、破裂により重篤な疾患であるくも膜下出血をきたすことから社会的に重要な疾患である。未破裂脳動脈瘤の破裂率は、対象患者や研究方法などにより一定していない。これは未破裂脳動脈瘤と破裂脳動脈瘤の病理所見の違いに起因する可能性があり、未破裂脳動脈瘤の多くは脳動脈壁での炎症や退行変化の少ない、安定した壁をもち破裂の可能性が低い、一部にこれらの所見が著しいものが存在し、短期間に増大し比較的小さいサイズで破裂する場合がありますと推察される。破裂危険因子として動脈瘤の大きさ、高血圧、喫煙、多発例、家族歴などがあげられており、脳動脈瘤の発生には環境因子、遺伝的因子などが関与していることが示唆される(図1)。

本稿では脳動脈瘤発生メカニズムについて文献を踏まえて考察する。

脳動脈瘤の病理と瘤形成

脳動脈瘤の特徴的な病理所見として、内弾性板の消失や中膜平滑筋細胞消失などの血管壁の退行変性が知られている。動脈瘤の外膜では好中球、リンパ球やマクロファージなどの炎症細胞の浸潤がみられ、外膜から中膜にかけて補体や免疫グロブリンの沈着がみられる¹⁾。動脈瘤壁におけるコラーゲン線維の非薄化、血管平滑筋細胞の脱落と炎症所見は未破裂脳動脈瘤よりも破裂脳動脈瘤で顕著であり、破裂に至る動脈瘤壁の脆弱化にこれらの因子が関与していることが示唆される²⁾。内膜を覆う1層の内皮細胞は光学顕微鏡レベルでは保たれていることが多いが、電子顕微鏡で観察すると ballooning や vacuole formation などの形態学的変化がみられ、脳動脈瘤壁では内皮細胞の機能障害が起こっていることが示唆される。細胞外基質の変化は著明で、内弾性板は光学顕微鏡レベルでは完全に消失し、電子顕微鏡でみると構成要素である弾性線維は断裂し線維状の構造を失ってい

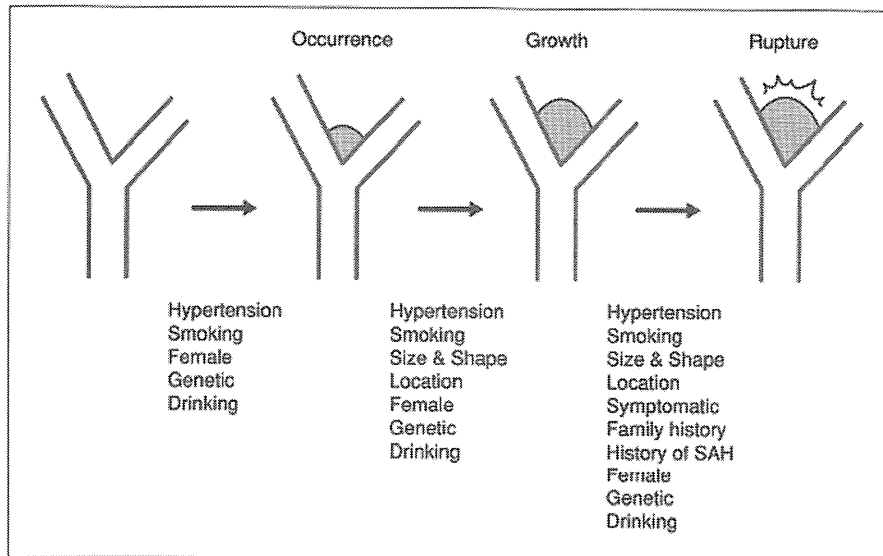


図 1 脳動脈瘤発生・増大・破裂にかかわる因子

る。また、動脈瘤壁では tissue plasminogen activator (t-PA) や matrix metalloproteinase (MMP)-2,9 などのプロテアーゼの発現が亢進し、細胞外基質の分解を促進していると考えられる³⁾。一方、血管のリモデリングにおいて重要な役割を果たしていると考えられている local renin-angiotensin system (RAS) は動脈瘤壁で抑制されているとの報告があり⁴⁾、この RAS 抑制が動脈瘤壁に対して補強や肥厚化を妨げる因子となりうる可能性があり、動脈瘤形成を誘発することが示唆される。

脳動脈瘤形成に関連する遺伝子

未破裂脳動脈瘤の破裂危険因子に家族内発症があげられており、遺伝因子の関与が示唆されている(図 1)。また、多発性嚢胞腎など一部の遺伝性疾患に脳動脈瘤が合併しやすいこともよく知られている。近年では多くの遺伝解析がなされており、徐々に動脈瘤感受性遺伝子が明らかになっている。たとえば、endothelial nitric oxide synthase の変異が脳動脈瘤破裂と相関しており⁵⁾、heme oxygenase-1 の多型性と脳動脈瘤形成との相関も示されている⁶⁾。また、同定された脳動脈瘤感受性遺伝子には多くの細胞外基質関連遺伝子や炎症関連遺伝子群が含まれており、脳動脈瘤における細胞外基質減少や炎症反応の関連を裏づけている⁷⁾。

脳動脈瘤の形成機序に対する分子生物学的アプローチ

いくつかの炎症関連因子が脳動脈瘤形成に重要な役割を果たしているとの報告があり⁸⁾、ヒトにおいてはマクロファージなどの炎症細胞が破裂脳動脈瘤および未破裂脳動脈瘤両者において動脈瘤壁に集簇している。炎症細胞の浸潤が脳動脈瘤壁にみられる中膜平滑筋細胞の脱落やコラーゲン線維の障害や消失に関連し、最近では炎症に関与する因子として、nuclear factor- κ B (NF- κ B)、tumor necrosis factor- α (TNF- α) が注目されている。

アポトーシス

これまでラットおよびマウスの実験的脳動脈瘤モデルにより脳動脈瘤形成・増大過程の分子メカニズムの一端が解明されてきた。ラットに誘発された実験的脳動脈瘤壁を TUNEL 法および電子顕微鏡で検討を行うことで、脳動脈瘤壁の中膜平滑筋細胞にアポトーシスが起きていることが明らかにされた⁹⁾。アポトーシスを誘導する因子として注目されているのが、inducible nitric oxide synthase (iNOS) と interleukin-1 β (IL-1 β) である。iNOS は血管壁の恒常性の維持や炎症反応にかかわる重要な因子である一酸化窒素(NO)を合成する酵素であり、主としてマクロファージなどの炎

症細胞でサイトカインなどの刺激下で誘導的に発現して血管壁を傷害する作用やアポトーシス誘導作用があることが知られている。脳動脈瘤モデル動物では、この iNOS を阻害することにより脳動脈瘤の形成は有意に抑制される¹⁰⁾。IL-1 β もまた、脳動脈瘤形成初期病変において主として中膜平滑筋細胞により産生され、そのノックアウトマウスでは advanced stage の大きな動脈瘤は少なくなる傾向であった¹¹⁾。このことは脳動脈瘤壁での炎症反応およびそれに引き続くアポトーシスが脳動脈瘤増大を促進しており、iNOS, IL-1 β がその主要な仲介因子のひとつであることを示している。

炎症

いくつかの炎症に関与する因子が脳動脈瘤形成に重要な役割を果たしているとの報告がある⁷⁾。NF- κ B は炎症に深く関与する転写因子である。NF- κ B は脳動脈瘤形成のごく初期の段階から脳血管分岐部の内皮細胞層で活性化されていた¹²⁾。この活性化は血行力学的ストレスによる内皮細胞損傷に起因すると推定されており、この活性化された NF- κ B がその下流に存在する種々の炎症関連遺伝子を転写レベルで活性化していると考えられる。実際、動物モデルを使用した検討では NF- κ B を抑制することにより下流の炎症関連遺伝子群の発現が抑制され、結果として脳動脈瘤形成はほぼ完全に抑制される¹²⁾。Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) は NF- κ B の標的のひとつで、マクロファージが病変部に遊走してくる際に必須の因子である。脳動脈瘤壁において MCP-1 は NF- κ B の活性化に伴い、脳動脈瘤形成の初期からおもに内皮細胞層で発現亢進している。MCP-1 ノックアウトマウスでは脳動脈瘤壁へのマクロファージ浸潤がほぼ完全に抑制され、結果として脳動脈瘤形成は著明に抑制される¹³⁾。この結果は、NF- κ B-MCP-1 系の亢進に伴うマクロファージ浸潤が脳動脈瘤形成に必須であることを示唆している。NF- κ B により制御される因子としては他に iNOS や IL-1 β が存在するが、これら両因子とも前述のように炎症反応に関与しアポトーシスを誘導することが知られている。TNF- α が脳動脈瘤の発生に関するいくつかの危険因子と関連してい

ることが報告されている。ヒト脳動脈瘤においてはアポトーシスを誘導する TNF- α の発現亢進が報告されている^{14,15)}。

脳動脈瘤の血流解析

脳動脈瘤の発生の原因や増大、破裂のメカニズムの解明の手法のひとつとして、脳動脈瘤内の血流動態の解析が試みられている。古くはガラス管モデルにはじまり、近年ではラビット脳底動脈先端部に誘発した血流動態変化の解析¹⁶⁾だけでなく、CT や MRI により得られた臨床例の 3D データをもとにして、シリコンモデルやコンピュータシミュレーションによる解析が試みられている^{17,18)}。これらの検討から、脳動脈瘤形成には血流による動脈壁への力学的な負荷が関与することが明らかである。そのため、動脈瘤の発生や破裂のメカニズムの解析には、とくに血流によって生じるせん断応力 (wall shear stress : WSS) の解析が重要であることに異論はないが、WSS が具体的にどのように血管壁での炎症反応を惹起して脳動脈瘤形成に至るかの統一的な結論には至っていない。

脳動脈瘤に関する臨床研究

実験的脳動脈瘤の動物モデルにおいて、HMG-CoA 還元酵素阻害薬などの抗炎症作用を有する薬剤の投与により動脈瘤の増大が抑制されたという報告がなされた¹⁹⁾。また、脳動脈瘤を有する家系の解析から脳動脈瘤の発現が特定の遺伝子領域に連鎖することが報告されつつあり、さらに腹部大動脈瘤などに関する遺伝子と同じ領域に連鎖することも報告されている²⁰⁾。これらの実験的および臨床データをもとに、今後、脳動脈瘤の発生や増大にかかわる因子を抑制する、外科的治療に替わる新たな治療法が開発される可能性がある。

おわりに

脳動脈瘤はヒト、動物モデル双方において血行力学的負荷のかかるところに生じることから、血行力学的負荷が脳動脈瘤形成に関与している可能性が高い。脳動脈瘤は血行力学的負荷により血管の remodeling が障害され、何らかの理由で退行性

変化が過度に進んだ結果生じると考えられる²¹⁾。この過程のなかで炎症反応やアポトーシス、細胞外基質の分解、血管内皮細胞の機能障害などの過程がかかわっていることが示唆される²²⁾。今後の研究により脳動脈瘤発生増大破裂の分子メカニズムの解明が進み、あらたな脳動脈瘤治療が確立されることが期待される。

文献

- 1) Chyatte, D. et al. : Inflammation and intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 45(5) : 1137-1146, 1999.
- 2) Kataoka, K. et al. : Difference in nature of ruptured and unruptured cerebral aneurysms. *Lancet*, 355(9199) : 203, 2000.
- 3) Bruno, G. et al. : Vascular extracellular matrix remodeling in cerebral aneurysms. *J. Neurosurg.*, 89(3) : 431-440, 1998.
- 4) Aoki, T. et al. : Role of angiotensin II type I receptor in cerebral aneurysm formation in rats. *Int. J. Mol. Med.*, 24(3) : 353-359, 2009.
- 5) Khurana, V. et al. : Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms predict susceptibility to aneurysmal subarachnoid hemorrhage and cerebral vasospasm. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 24(3) : 291-297, 2004.
- 6) Morgan, L. et al. : Polymorphism of the heme oxygenase-1 gene and cerebral aneurysms. *Br. J. Neurosurg.*, 19(4) : 317-321, 2005.
- 7) Kataoka, H., and Aoki, T. : Molecular basis for the development of intracranial aneurysm. *Expert Rev. Neurother.*, 10(2) : 173-187, 2010.
- 8) Hashimoto, T. et al. : Intracranial aneurysms : links among inflammation, hemodynamics and vascular remodeling. *Neurol. Res.*, 28(4) : 372-380, 2006.
- 9) Kondo, S. et al. : Apoptosis of medial smooth muscle cells in the development of saccular cerebral aneurysms in rats. *Stroke*, 29(1) : 181-188, 1998.
- 10) Fukuda, S. et al. : Prevention of rat cerebral aneurysm formation by inhibition of nitric oxide synthase. *Circulation*, 101 : 2532-2538, 2000.
- 11) Moriwaki, T. et al. : Impaired progression of cerebral aneurysms in interleukin-1beta-deficient mice. *Stroke*, 37(3) : 900-905, 2006.
- 12) Aoki, T. et al. : NF- κ B is a key mediator of cerebral aneurysm formation. *Circulation*, 116(24) : 2830-2840, 2007.
- 13) Aoki, T. et al. : Impact of monocyte chemoattractant protein-1 deficiency on cerebral aneurysm formation. *Stroke*, 40 : 942-951, 2009.
- 14) Ruigrok, Y. et al. : Genes involved in the transforming growth factor beta signalling pathway and the risk of intracranial aneurysms. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 79(6) : 722-724, 2008.
- 15) Jayaraman, T. et al. : Tumor necrosis factor alpha is a key modulator of inflammation in cerebral aneurysms. *Neurosurgery*, 57(3) : 558-564, 2005.
- 16) Meng, H. et al. : Complex hemodynamics at the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation. *Stroke*, 38(6) : 1924-1931, 2007.
- 17) Alnaes, M. S. et al. : Computation of hemodynamics in the circle of Willis. *Stroke*, 38(9) : 2500-2505, 2007.
- 18) Castro, M. A. et al. : Hemodynamic patterns of anterior communicating artery aneurysms : a possible association with rupture. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 30(2) : 297-302, 2009.
- 19) Aoki, T. et al. : Simvastatin suppresses the progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke*, 39(4) : 1276-1285, 2008.
- 20) Ruigrok, Y. et al. : A comparison of genetic chromosomal loci for intracranial, thoracic aortic, and abdominal aortic aneurysms in search of common genetic risk factors. *Cardiovasc. Pathol.*, 17(1) : 40-47, 2008.
- 21) 横井俊浩・他 : 脳動脈瘤と炎症. *Clinical Neuroscience*, 28(8) : 938-940, 2010.
- 22) 横井俊浩, 野崎和彦 : 脳動脈瘤発生増大のメカニズム. *Neurological surgery*, 38(9) : 787-793, 2010.

* * *

A 未破裂脳動脈瘤に対する薬物治療の現状

未破裂脳動脈瘤に対する治療は、脳動脈瘤自体に対する加療と増大破裂の危険因子に対する加療に大別される¹⁾。前者には、現在のところ開頭手術によるクリッピング術や血管内手術によるコイル塞栓術といった外科的加療の選択肢しか存在しない。そのため、本項の主題である薬物治療の対象となるのは現時点では後者のみであり、外科治療については他項に譲る。未破裂脳動脈瘤の増大破裂の既知の危険因子のうち薬剤による介入が可能なのは高血圧である^{1,2)}。そのため、現時点の未破裂脳動脈瘤の薬物治療は、すなわち降圧薬による厳格な血圧コントロールということになる。しかしながら、脳動脈瘤自体に対しての加療でないことから未破裂脳動脈瘤治療における現在の薬物治療の貢献は限定的であると言わざるを得ない。さらに、未破裂脳動脈瘤症例において多種の降圧薬のうち、どの薬剤群が脳動脈瘤増大破裂に対する抑制効果が高いかについてのエビデンスも存在しない。

B 現在の未破裂脳動脈瘤の治療の問題点と新たな薬物治療法開発の必要性

先に述べたように、未破裂脳動脈瘤自体に対する治療には外科的加療しか存在せず、脳動脈瘤の基盤になる形成機序に対する効果のある薬物が不明であるため、脳動脈瘤自体を標的とした薬物治療法の選択肢はないのが現状である。近年の技術革新に伴う医療技術の進歩により外科治療の安全性が向上しているとはいえ、不可避な無視できない合併症の危険が内在している^{1,3)}。外科治療の合併症の中には、軽度な後遺症を残さない一過性のものが多いが、それにとどまらず確かに頻度は相当程度に低いものの、麻痺や脳損傷に伴う高次脳機能障害も無視できない重篤なものとして含まれる。そのため、外科的加療の適応は個々の症例

に応じて厳格に判断されるべきであり、実際は大部分の症例に適応となる状況ではなくむしろ比較的限られた症例、すなわち大きい瘤、症候性の瘤、不整形の瘤などが適応となっている¹⁾。つまり、小さい脳動脈瘤、高齢者で手術リスクの高い症例の瘤をはじめ、多くの未破裂脳動脈瘤が外科的加療の適応外である。これらの事実は未破裂脳動脈瘤自体に対する確立された薬物治療が存在しないことから、多くの症例が危険因子の治療以外には無治療であることを意味している。これら多くの未破裂脳動脈瘤に対しての薬物治療の選択肢が欠如していることは、脳動脈瘤の潜在的な破裂の危険や脳動脈瘤を有することによる不安やストレスで社会行動が制限されることなどを考慮すると、社会的に大きな問題であり多大な損失をもたらすものである。そのため、未破裂脳動脈瘤自体に対する薬物治療法の開発が切望される。

C 新たな未破裂脳動脈瘤薬物治療の可能性

未破裂脳動脈瘤の新たな薬物治療法の開発には、脳動脈瘤の詳細な形成機序の解明が必須である。動脈硬化など他の心血管疾患に比較して未破裂脳動脈瘤形成機序の研究の進展は芳しくなかったが、近年の分子生物学的手法の発達に伴いその一端が明らかとなってきた^{4,5)}。これらの研究^{4,5)}の詳細な解説は他項に譲り、本項では、薬剤による未破裂脳動脈瘤治療の可能性に注目し関連する研究の概略のみを述べる。

古くはヒト脳動脈瘤標本の解析から推測され近年の研究により実験的に証明されつつあるように、脳動脈瘤の発生から増大に至る過程には、血流ストレスに起因する血管壁の慢性炎症性変化に伴う変性が重要な役割を果たしている⁴⁾。そして、近年の検討から脳動脈瘤壁でのこの慢性炎症反応をつかさどる中心的な因子として、転写因子であるNF- κ Bが同定された^{5,6)}。これらの検討では、NF- κ B抑制が脳動脈瘤の発生増大を顕著に

抑制していることが確認された。これらの研究結果に基づき、未破裂脳動脈瘤の薬物治療法の開発をめざして抗NF- κ B作用、抗炎症作用を有する薬剤、特にすでに他疾患で臨床応用されている薬剤について脳動脈瘤モデル動物を用いた動物実験が行われてきた^{4,5)}。その結果、抗NF- κ B作用をはじめとした炎症作用を有する数種類の薬剤においてモデル動物に誘発された脳動脈瘤の増大抑制効果が確認された⁷⁻¹¹⁾(表1)。脳動脈瘤増大抑制効果が確認された薬剤には、脂質異常症治療薬であるHMG-CoA還元酵素阻害薬(スタチン製剤)⁷⁻⁹⁾や降圧薬であるnifedipine¹⁰⁾などが含まれる。それら効果を認めた薬剤の中でも、ヒトの未破裂脳動脈瘤症例に対する臨床応用の観点からスタチン製剤とnifedipineについて概説する。

スタチン製剤は、その優れたコレステロール降下作用から脂質異常症症例において広く使用されている。現在、スタチン製剤は優れた安全性と効果の高さから世界で最もよく使用される薬物群の1つとなっている。スタチン製剤は、またコレステロール降下作用とは独立して、pleiotropic effect of statinとして広く知られる強力な抗NF- κ B作用、抗炎症作用を有する¹²⁾。スタチン製剤

のこのコレステロール降下作用とは独立した優れた抗炎症作用による疾患予防作用は、主に動脈硬化性疾患において臨床的に検討され、当該領域では一定レベルのエビデンスが得られている。上述のような状況、および極めて多数の症例で使用されてきた実績から薬物動態や安全性、危険性が十分に検討されているという現状をふまえ未破裂脳動脈瘤に対する臨床薬としての可能性を検討するため、スタチン製剤のモデル動物に誘発された脳動脈瘤に対する効果が検討された。現時点までに3種類の異なるスタチン製剤によりモデル動物に誘発された脳動脈瘤の増大予防効果が報告されている⁷⁻⁹⁾。この増大予防効果は、コレステロール降下作用とは独立したスタチン製剤の抗炎症作用によりもたらされていた。たとえば、スタチン製剤は脳動脈瘤壁においてNF- κ Bの活性化を強力に抑制し、その結果NF- κ Bにより転写レベルで制御を受け脳動脈壁の変性を起こすと考えられるマトリックスメタロプロテアーゼ群やインターロイキン-1 β の発現亢進を抑制した⁷⁾。また、脳動脈瘤壁ではeNOSの発現低下に代表されるように内皮機能障害が生じ病態形成に寄与しているが、スタチン製剤はこれをも抑制し内皮細胞保護効果を

表1 ◆ 脳動脈瘤モデル動物に対する臨床薬、試験薬の検討の報告

薬剤群	薬剤名	投与経路	モデル動物	報告(年)	雑誌
スタチン製剤	simvastatin	経口投与	ラット	青木ら(2008)	Stroke 39 : 1276-1285
	pitavastatin	経口投与	ラット	青木ら(2009)	Neurosurgery 64 : 357-366
	pravastatin	経口投与	ラット	木村ら(2010)	Brain Res 31 : 144-152
カルシウム拮抗薬	nifedipine	腹腔内投与	ラット	青木ら(2008)	Curr Neurovasc Res 5 : 37-45
アンジオテンシンII	valsartan	皮下投与	ラット	青木ら(2009)	Int J Mol Med 24 : 353-359
受容体拮抗薬	olmesartan	経口投与	ラット	木村ら(2010)	Brain Res 31 : 144-152
活性酸素除去薬	edaravone	経口投与	ラット	青木ら(2009)	Lab Inv 89 : 730-741
抗アレルギー薬	emedastine	経口投与	ラット	石橋ら(2010)	Curr Neurovasc Res 7 : 113-124
	difumarate	経口投与	ラット	石橋ら(2010)	Curr Neurovasc Res 7 : 113-124
	tranilast	経口投与	ラット	石橋ら(2010)	Curr Neurovasc Res 7 : 113-124
抗炎症薬	celecoxib	経口投与	ラット	青木ら(2010)	Br J Pharmacol [in press]
	ibudilast	経口投与	ラット	八木ら(2010)	Neurosurgery 66 : 551-559
蛋白分解酵素阻害薬	doxycycline	経口投与	ラット	Kaufmannら(2006)	Neurosurgery 48 : 190-195
	tolyleam	経口投与	ラット	青木ら(2007)	Stroke 38 : 162-169
	NC-2300	経口投与	ラット	青木ら(2008)	Stroke 39 : 2603-2610
Rho-kinase阻害薬	fasudil	経口投与	ラット	Eldawoodyら(2010)	Neurosci Lett 5470 : 76-80
鉱質コルチコイド阻害薬	eplerenone	経口投与	ラット	多田ら(2009)	Hypertension 54 : 552-557

示した⁶⁾。さらに、脳動脈瘤壁においてはNF- κ Bを中心とする炎症反応の結果、血管壁の主要な細胞外基質であるコラーゲンの合成系が著明に抑制され脳動脈瘤壁の菲薄化に関与しているが、スタチン製剤はこの抑制を解除しコラーゲン合成系を回復させることにより組織修復を促進することも確認された。これらの多彩な作用を合わせて、スタチン製剤はモデル動物の脳動脈瘤増大を強力に抑制したと考えられた。

われわれは、これらスタチン製剤によるモデル動物での強力な脳動脈瘤抑制効果を受け、未破裂脳動脈瘤の最も重大な結果である破裂、すなわちくも膜下出血発症に対してのスタチン製剤の予防効果についての臨床的検討を開始した。具体的には、観察期間内に特定の病院の脳神経外科を訪れた脳動脈瘤破裂症例、すなわちくも膜下出血発症症例と未破裂脳動脈瘤症例を登録し、スタチン製剤を含めた内服の有無を観察した症例対照研究(subarachnoid hemorrhage-statin study: SSS, 事務局: 滋賀医科大学脳神経外科)を計画した。本研究は現在進行中であり、症例の集積、解析が進んでいる。

しかし一方で、スタチン製剤が脳動脈瘤治療薬となるために慎重に検討されるべき問題が存在する。これは、現在までに臨床的にスタチン製剤の有用性が示唆されている動脈硬化や大動脈瘤とは異なり、脂質異常症が脳動脈瘤の危険因子ではないことである。すなわち、投与対象の多くが非脂質異常症症例となることである。そのため、非脂質異常症症例に対してスタチン製剤を投与することの安全性、すなわち低コレステロール血症が誘導される可能性があるが、その安全性が十分に保障されることが前提となる。この点につき、慎重な検討が行われることが必須である。今後、スタチン製剤による未破裂脳動脈瘤増大破裂予防効果についての臨床的検討が期待される。

高血圧は、前述のように未破裂脳動脈瘤増大破裂の主要な危険因子であり、降圧薬による血圧コントロールが現時点での未破裂脳動脈瘤の薬物治療の主要なものである¹⁻³⁾。しかし、多種の降圧薬のうちどの薬剤が未破裂脳動脈瘤症例に対し望ましいかについての臨床的なエビデンスは存在しない。先のスタチン製剤のように降圧効果に加えて抗炎症作用を有する降圧薬が存在すれば、未破

裂脳動脈瘤症例に対する高血圧コントロールに適した薬剤となり得るであろう。脳動脈瘤モデル動物を使用した検討から、降圧薬の人きな一群をなし使用頻度の高いアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)が降圧作用を越えた未破裂脳動脈瘤自体に対する抑制効果を有さないことが示唆された¹³⁾。これは、ヒト、モデル動物とも脳動脈瘤壁において、動脈硬化病巣で一般的に認められるような局所レニンアンジオテンシン系の亢進が認められないという研究結果と合致している^{4,5,13)}。すなわち、ARBは未破裂脳動脈瘤に対する降圧薬として降圧作用を超えた効果が期待しにくいことが推測された。一方、別の一群であるカルシウム拮抗薬では、nifedipineが抗NF- κ B作用を有することが実験的に示されている¹⁴⁾。この報告をふまえ、モデル動物を用いてnifedipineの脳動脈瘤に対する効果が検討された¹⁰⁾。結果、nifedipineは、モデル動物に誘発された脳動脈瘤壁で降圧作用非依存的にNF- κ Bを中心とする炎症反応を抑制し、脳動脈瘤の増大を阻害した¹⁰⁾。これらの実験結果から、カルシウム拮抗薬は未破裂脳動脈瘤に対する降圧薬として望ましいことが示唆された。

その他、現在臨床現場で使用される薬剤で数種類、モデル動物に誘発された脳動脈瘤を抑制できた薬剤が存在する(表1)。たとえば、抗アレルギー薬として使用される肥満細胞脱顆粒抑制薬などである¹¹⁾。これらの薬剤も今後未破裂脳動脈瘤に対する治療薬となり得る可能性がある。

近い将来、スタチン製剤をはじめとして、未破裂脳動脈瘤治療薬の臨床治験の実施と、それによる未破裂脳動脈瘤に対する新規薬物治療法の開発が望まれる。

おわりに

未破裂脳動脈瘤の社会的な重要性にもかかわらず、現在脳動脈瘤自体に対する薬物治療は存在しない。しかし、近年のモデル動物を用いた検討からスタチン製剤をはじめ、数種の薬剤の未破裂脳動脈瘤に対する抑制効果が明らかとなった。近い将来、臨床治験を経てこれらの薬剤が脳動脈瘤治療薬として利用可能となることを期待したい。

文献

- 1) 篠原幸人ほか, 脳卒中合同ガイドライン委員会(編): 脳卒中治療ガイドライン2009. 協和企画, 東京, 2009
- 2) Feigin VL et al: Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke* 36: 2773-2780, 2005
- 3) Wiebers DO et al: International study of unruptured intracranial aneurysms investigators. Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362 (9378): 103-110, 2003
- 4) Kataoka H, Aoki T: Molecular basis for the development of intracranial aneurysms. *Expert Rev Neurother* 10: 173-187, 2010
- 5) Aoki T, Nishimura M: Targeting chronic inflammation in cerebral aneurysms focusing on NF κ B as a putative target of medical therapy. *Expert Opin Ther Targets* 14: 265-273, 2010
- 6) Aoki T et al: NF- κ B is a key mediator of cerebral aneurysm formation. *Circulation* 116: 2830-2840, 2007
- 7) Aoki T et al: Simvastatin suppresses the progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 39: 1276-1285, 2008
- 8) Aoki T et al: Pitavastatin suppresses the formation and progression of cerebral aneurysms through the inhibition of nuclear factor kappa B pathway. *Neurosurgery* 64: 357-366, 2009
- 9) Kimura N et al: Effect of olmesartan and pravastatin on experimental cerebral aneurysms in rats. *Brain Res* 1322: 144-152, 2010
- 10) Aoki T et al: Nifedipine inhibits the progression of an experimentally induced cerebral aneurysm in rats. *Curr Neurovasc Res* 5: 37-45, 2008
- 11) Ishibashi R et al: Contribution of mast cells to cerebral aneurysm formation. *Curr Neurovasc Res* 7: 113-124, 2010
- 12) Zhou Q, Liao JK: Pleiotropic effects of statins. Basic research and clinical perspectives. *Circ J* 74: 818-826, 2010
- 13) Aoki T et al: Role of angiotensin II type 1 receptor in cerebral aneurysm formation in rats. *Int J Mol Med* 24: 353-359, 2009
- 14) Matsumori A et al: Nifedipine inhibits activation of transcription factor NF-kappaB. *Life Sci* 67: 2655-2661, 2000

脳動脈瘤予防とスタチン

青木友浩¹⁾ 野崎和彦²⁾

Tomohiro AOKI, Kazuhiko NOZAKI

1) 京都大学大学院医学研究科神経細胞薬理学
〒606-8501 京都市左京区吉田近衛町

2) 滋賀医科大学大学院医学研究科脳神経外科
E-mail: tomoaoki@kuhp.kyoto-u.ac.jp¹⁾

未破裂脳動脈瘤の治療は、高い有病率やくも膜下出血の重篤性から社会的に重要である。今日、画像診断機器の普及と共に未破裂脳動脈瘤症例は急増している。しかし、侵襲的な外科治療以外の治療法は存在しないため、多くの症例が未治療である。最近の研究から、脳動脈瘤形成に血管壁での慢性炎症反応の関与が明らかとなってきた。一方で、脂質異常症治療薬であるスタチン製剤は優れた抗炎症作用を有する。そのため、スタチン製剤の脳動脈瘤治療薬としての可能性をモデル動物で検討した。結果、スタチン製剤が抗炎症作用により瘤の増大を抑制し、脳動脈瘤治療薬となる可能性が示唆された。今後、スタチン製剤を中心として脳動脈瘤治療薬の開発が期待される。

Key Words: 脳動脈瘤, くも膜下出血, 炎症反応, スタチン製剤, 予防

I. はじめに

近年の画像診断技術の進歩と検査機器の普及により、未破裂脳動脈瘤症例は急増している。未破裂脳動脈瘤は一般人口の数%に認められる頻度の高い疾患であるのみならず、破裂により致命的な疾患であるくも膜下出血をきたすことから、その治療は社会的にも重要である^{43, 45)}。

現在、未破裂脳動脈瘤は個々の症例で破裂の危険性が推定され、サイズの大きいもの、プレブを有するものなど、破裂の危険性が高いと推定される症例に対して、開頭下でのクリッピング術や血管内治療が行われる^{45, 46)}。近年、脳動脈瘤に対する外科的治療は、さまざまなモダリティの開発により安全に行えるようになってきている。しか

し一方、治療に伴う合併症の危険性をなくすことは不可能であり、低い確率ではあるが後遺症をもたらす。また、小さな脳動脈瘤症例、高齢者や身体的な並存疾患のため外科的治療の危険性の高い症例など、外科的治療の適応とならない症例も多数存在する。

今日の未破裂脳動脈瘤治療の最大の問題点は、このような外科的加療の適応とならない症例に対しての有効な薬物治療法が存在しないことである。脳動脈瘤の高い有病率やくも膜下出血の重篤さを考慮すると、未破裂脳動脈瘤に対する非侵襲的な薬物治療の開発が切望される。

II. 脳動脈瘤形成機構

脳動脈瘤の形成機構は、以前より手術標本や剖

検標本の病理組織学的検討を中心に行われ、近年ではモデル動物の開発と共に、より詳細に研究が行われている^{9, 21, 36)}。特に、最近の分子生物学的手法の発達に伴い、脳動脈瘤形成の分子機序の一端が解明されてきた⁹⁾。

ヒト脳動脈瘤標本を使用した検討から、脳動脈瘤壁でのマクロファージを中心とする炎症細胞浸潤が報告された^{10, 15)}。また、ヒト脳動脈瘤壁では炎症反応に関連した因子群、例えばタンパク分解酵素（マトリックスメタロプロテアーゼ-2, -9）、炎症性サイトカイン（TNF- α ）やアポトーシス関連遺伝子群の発現亢進も認められ、さらに血管壁の変性を反映していると思われるが、細胞外基質関連遺伝子群の発現変化も確認された^{11, 14-17, 19, 24, 25, 27, 39, 42)}。これらの結果より、脳動脈瘤の形成過程に血管壁の炎症反応が関与することが強く示唆されてきた。

しかし、ヒトの脳動脈瘤標本では経時的に脳動脈瘤の形成過程を追跡、解析することは不可能であり、かつ背景因子の多様性や倫理的な観点からも研究が行いにくい状況にある。この現状を打破し詳細に脳動脈瘤の形成機序を解析するために、ヒト脳動脈瘤の誘因である血行力学的負荷の誘導に基づく脳動脈瘤モデル動物が開発された^{21, 36)}。このモデル動物を使用し、近年脳動脈瘤形成の分子生物学的機序の一端が明らかとなってきた。本稿ではその概要を解説し、細部に関しては他稿に譲る^{9, 26)}。

われわれは、種々の炎症関連因子を検討するなかで、脳動脈瘤の形成に深く関与する因子として、転写因子である nuclear factor-kappaB (NF-kB) を同定した⁸⁾。NF-kB は、脳動脈瘤形成初期に

脳動脈瘤壁の特に内皮細胞層で活性化される。この活性化機序については、脳動脈瘤形成に血流ストレスが関与することは3Dシミュレーションやモデル動物を使用した検討から明らかとなっており^{2, 34)}。一方、NF-kB は血流ストレスにより誘発されることが証明されている転写因子であるため^{18, 29)}、血流ストレスによりNF-kB が活性化されると推測している。

活性化されたNF-kB は、転写因子として下流の種々の炎症関連遺伝子群の発現を亢進させる。NF-kB を介する炎症関連遺伝子群の発現亢進の脳動脈瘤形成への関与は、NF-kB の転写活性を特異的に抑制するデコイ³⁷⁾を使用して検討した⁸⁾。ラットモデルに投与されたデコイは、脳動脈瘤壁での炎症反応を著明に抑制し、結果として脳動脈瘤形成を抑制した。これらの検討から、NF-kB が転写因子として下流の炎症関連遺伝子群の発現を亢進させ、脳動脈瘤形成に関与することが確認された。

われわれの検討を通し、NF-kB により転写レベルで制御される遺伝子群のうち、主要なマクロファージ遊走因子である monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) が脳動脈瘤形成に重要な因子であることが判明した⁴⁾。脳動脈瘤壁ではヒト^{10, 15)}、モデル動物⁷⁾ともにマクロファージが炎症細胞の中心であるが、MCP-1 欠損マウスでは、脳動脈瘤壁へのマクロファージ浸潤はほぼ完全に抑制され、結果として脳動脈瘤形成は著明に抑制された⁴⁾。これらの結果は、MCP-1 を介したマクロファージの浸潤が脳動脈瘤形成に重要であることを示唆している。

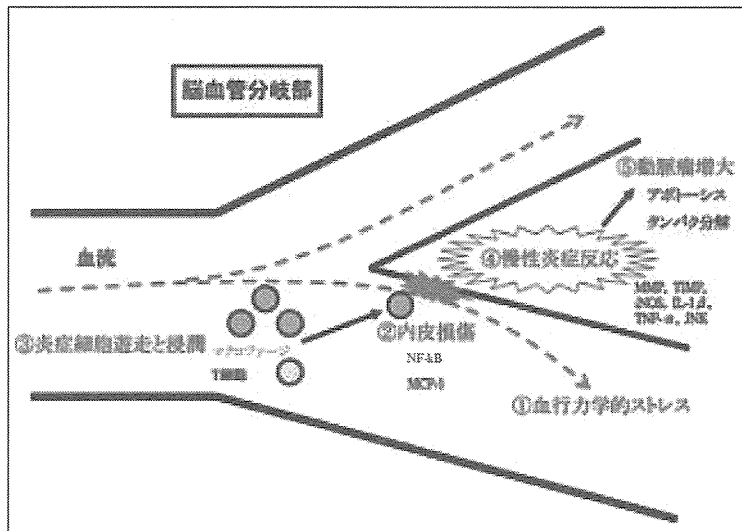


図1 脳動脈瘤発生増大の仮説

NF-kB: nuclear factor-kappa B
MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1
MMP: matrix metalloproteinase
TIMP: tissue inhibitor of MMP
iNOS: inducible nitric oxide synthase
TNF- α : tumor necrosis factor- α
JNK: c-Jun N-terminal kinase
(青木友浩, 西村真樹, 野崎和彦: 脳動脈瘤形成の分子生物学: 脳動脈瘤研究の最新の知見. 脳外速報 19: 60-67, 2009より転載)

NF-kBは他の多くの炎症関連遺伝子群を転写レベルで誘導し、血管壁に炎症反応を惹起する。これら誘導される因子には、誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS)、インターロイキン 1β 、マトリックスメタロプロテアーゼ-2、-9などが存在するが、これらの因子を阻害することによっても脳動脈瘤形成は抑制される。このことから、NF-kBを介する炎症反応の脳動脈瘤形成への関与が裏付けられる^{7, 38, 40)}。このように、NF-kB活性化に引き続くMCP-1を介したマクロファージの血管壁への遊走と、結果として惹起される炎症反応が脳動脈壁の脆弱化をもたらし、脳動脈瘤形成へ導くというのが、現時点での脳動脈瘤形成の仮説である(図1)⁹⁾。

血管壁に炎症が生じる疾患、例えば全身性エリテマトーデスなどの自己免疫疾患や、細菌感染による細菌性動脈瘤などでは、脳動脈瘤が高頻度に

多発するが、この事実も脳動脈瘤と血管壁の炎症反応の関連を示唆する。

以上の結果から、脳動脈瘤壁で活発な炎症反応が生じ、その病態形成に関与していることが明らかとなった。

脳動脈瘤多発家系を利用した連鎖解析は、疾患の原因遺伝子を特定する有効な手法である。しかし、多因子疾患である脳動脈瘤ではその解析には困難を伴う。そのなかで、連鎖解析では、脳動脈瘤の遺伝子座として1p36.11-p36.13, 7q11, 14q23-31, 19q13.3, Xp22などが報告されている^{1, 20, 22, 23, 26, 35)}。報告された遺伝子座にある遺伝子の例としては、perlecan遺伝子, elastin遺伝子, collagen type1A2遺伝子, collagen type4A1遺伝子, serpinel遺伝子, fibrillin2遺伝子, TNFRSF13B (tumor necrosis factor receptor superfamily 13B) 遺伝子などがあり、細胞外基質や炎症反応に関連する遺伝子であることは

興味深い。

Ⅲ. 脳動脈瘤研究からもたらされた薬物治療への展望

現在までの、臨床標本を使用した検討、動物モデルを使用した検討、網羅的遺伝子発現解析、そして連鎖解析の結果を総合すると、脳動脈瘤の形成には血管壁の炎症反応が重要であることが明らかである。

これらの結果から、血管壁での炎症反応を標的にした脳動脈瘤の薬物治療の開発の可能性が生じてきた。炎症反応を仲介する因子については、いまだ十分には解明ができていないのが現状であるが、前述のように著者らの最近の検討から、NF- κ B が少なくとも炎症反応の一端を担っていることが明らかとなっている^{8, 9)}。よって、著者らは抗NF- κ B作用を有する薬剤について、その脳動脈瘤増大抑制作用を検討してきた^{3, 5, 6)}。その結果、抗NF- κ B作用を有する薬剤は程度の差は存在するが、モデル動物の脳動脈瘤壁における炎症反応を効果的に抑制し、最終的に脳動脈瘤の増大を有意に抑制した。そのなかで特に、脂質異常症治療薬であり、コレステロール代謝の律速段階であるHMG-CoA還元酵素の阻害薬、スタチン製剤の有用性を確認したので概説する^{3, 6)}。

スタチン製剤は、コレステロール降下作用に合わせて強力な抗炎症作用を有する。このスタチン製剤の抗炎症作用は一般にpleiotropic effectとして認知されている。その詳細な機構はいまだ不明な点もあるが、以下のように理解されている^{32, 48)}。

すなわち、HMG-CoA還元酵素阻害によりコレ

ステロール代謝経路の中間産物であるイソプレノイド化合物の生成が低下する。この化合物のうち、特にfarnesylpyrophosphate (FPP) や geranylgeranylpyrophosphate (GGPP) は、さまざまなタンパク質の翻訳後修飾のうち、prenylationと呼ばれる脂質修飾に重要な中間産物である。そして細胞内で、FPPやGGPPにより修飾を受けるタンパク質にはRas, RhoやRacが含まれている。例えばRhoは、内皮細胞でのeNOSの機能阻害、血管平滑筋の増殖、炎症細胞の遊走、泡沫細胞形成にかかわり内皮細胞機能障害、内膜肥厚や動脈硬化性変化をもたらすことでよく知られている。

スタチン製剤によりこれらのタンパク質の機能的成熟が阻害された結果、抗炎症作用が生じると推測されている。スタチン製剤の抗炎症作用としては、eNOS発現亢進作用³⁰⁾、Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)誘導作用⁴⁷⁾、血管平滑筋の増殖遊走阻害作用³¹⁾、血小板凝集阻害作用⁴¹⁾、マクロファージの活性化阻害作用^{13, 44)}などが知られており、抗NF- κ B作用はそのなかでも代表的なものである。

われわれは、脳動脈瘤モデルラットを使用してスタチン製剤 (pitavastatin, simvastatin) の脳動脈瘤増大抑制効果を検討した^{3, 6)} (図2)。経口的に投与された2種類のスタチン製剤は共に、モデル動物での脳動脈瘤の増大をコレステロール降下作用非依存的に有意に抑制した。また、実際の臨床症例では既存の瘤が治療対象となるため、われわれはさらに、いったんラットに脳動脈瘤を誘発させ、その瘤に対するスタチン製剤の効果を検討した。結果、いったん誘導した脳動脈瘤に対し

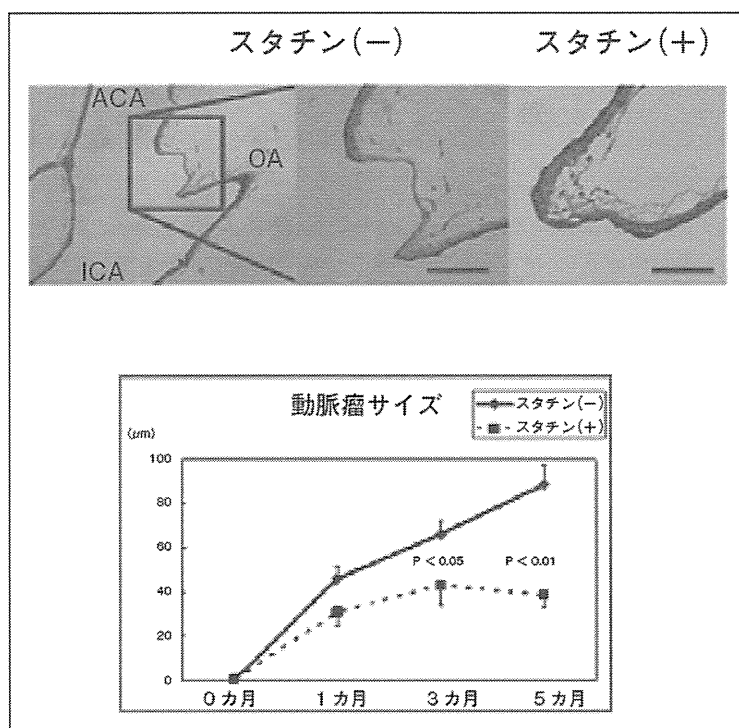


図2 脳動脈瘤増大に対するスタチンの効果

ラットモデルに誘発された脳動脈瘤に対するスタチンの増大予防効果. Elastica van Gieson 染色による組織画像 (上) と定量データを示す (下). Bar: 50 μm, n = 10, ICA: internal carotid artery, ACA: anterior cerebral artery, OA: olfactory artery

でも、スタチンの有意な増大抑制効果を確認した。

次に、増大抑制効果の機序として、血管壁の慢性炎症反応に対する作用を検討した。その結果、スタチン製剤がモデル動物に誘発された脳動脈瘤で NF-κB 活性化を抑制し、結果 NF-κB で制御される炎症関連因子群（マトリックスメタロプロテアーゼ-2、-9、インターロイキン 1β 等）の発現を著明に抑制していることを確認した。また、あわせて脳動脈瘤壁で内皮機能障害の結果、低下している eNOS の発現を回復させていることを確認し、脳動脈瘤壁においてもスタチン製剤が内皮保護作用を有することを確認した⁶⁾。さらに、別のグループから別の種のスタチン製剤である

pravastatin でも脳動脈瘤の抑制効果を生じることが報告された²⁸⁾。

これらの結果から、スタチン製剤が脳動脈瘤の炎症抑制効果、内皮細胞保護作用を通じ、脳動脈瘤増大を抑制しうることが示唆された。

しかしながら、モデル動物を使用した検討には、大きな限界が存在する。現在、脳動脈瘤モデル動物では瘤の破裂を効率よく再現できない。そのため、未破裂脳動脈瘤の最も重要な問題である破裂の詳細な機構が検討できない。今後、効率よく膜下出血を発症するモデル動物を開発することにより、スタチン製剤を含め、薬剤による瘤の破裂予防効果の検討を進めたい。

Ⅳ. 脳動脈瘤治療薬としての スタチンの臨床的検討

さきに述べてきたように、スタチン製剤はその強力な抗炎症作用により、脳動脈瘤治療薬となりうる可能性がある。また、併せてスタチン製剤は非常に多くの症例で使用されている薬剤群であり、世界で最も多く使用されている薬剤群のひとつである。

スタチン製剤のコレステロール降下作用を超えた抗炎症作用による血管の炎症性疾患に対する予防作用は、おもに動脈硬化性疾患において臨床的に検討され確立している³³⁾。そのため、その安全性や薬物動態についての知見は十分検討され蓄積されており、脳動脈瘤治療薬として考慮する際に、他の薬剤に比較して検討を行いやすい状況にある。

われわれは、動物モデルでスタチン製剤が脳動脈瘤抑制効果を示した研究結果^{3, 6, 28)}、および前述の状況を踏まえ、スタチン製剤の脳動脈瘤抑制効果についての臨床検討を開始した。過去にスタチン製剤が脳動脈瘤の発生、増大、破裂に及ぼす影響についての解析は皆無であり、スタチン製剤の脳出血イベントへの影響を懸念する報告もなされており、現時点での介入試験は倫理的に問題があると考え、まず、未破裂脳動脈瘤の最も重大な結果である破裂について、スタチン製剤の予防効果を症例対照研究を用いて検討することとした。

具体的には、観察期間内に特定の病院の脳神経外科を訪れたくも膜下出血発症症例と未破裂脳動脈瘤症例を登録し、スタチン製剤の内服の有無を調

査した (Subarachnoid hemorrhage-Statin Study: SSS, 事務局: 滋賀医科大学脳神経外科)。2010年10月25日の時点で、326名の症例 (くも膜下出血群79名、未破裂脳動脈瘤群247名) が登録されており、2011年3月の登録終了後に、スタチンを含めた服用薬剤の解析が行われる予定である。

今後、スタチン製剤が脳動脈瘤治療薬として成立するためには解決すべき問題が存在する。すなわち、動脈硬化と異なり脂質異常症が脳動脈瘤の危険因子ではないため¹²⁾、基本的に投与対象が非脂質異常症症例となることである。そのため、非脂質異常症症例に対するスタチン製剤の安全性が保障されることが必須である。現在の動脈硬化などの臨床研究ではこの観点は十分に明らかにされていない。この点が解明されれば、スタチン製剤による無作為化比較対照試験が可能となり、さらにエビデンスの高い結果が得られる結果が期待される。

文 献

- 1) Akagawa H, Tajima A, Sakamoto Y, et al: A haplotype spanning two genes, ELN and LIMK1, decreases their transcripts and confers susceptibility to intracranial aneurysms. *Hum Mol Genet* 15: 1722-1734, 2006
- 2) Alnaes MS, Isaksen J, Mardal KA, et al: Computation of hemodynamics in the circle of Willis. *Stroke* 38: 2500-2505, 2007
- 3) Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, et al: Pitavastatin suppresses formation and progression of cerebral aneurysms through inhibition of the nuclear factor kappaB pathway. *Neurosurgery* 64: 357-365, 2009
- 4) Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, et al: Impact of monocyte chemoattractant protein-1 deficiency on cerebral aneurysm formation. *Stroke* 40: 942-951, 2009
- 5) Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, et al: Nifedipine Inhibits the Progression of An Experimentally Induced Cerebral Aneurysm in Rats with Associated Down-Regulation of

- NF-Kappa B Transcriptional Activity. *Curr Neurovasc Res* 5: 37-45, 2008
- 6) Aoki T, Kataoka H, Ishibashi R, et al: Simvastatin suppresses the progression of experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 39: 1276-1285, 2008
 - 7) Aoki T, Kataoka H, Morimoto M, et al: Macrophage-derived matrix metalloproteinase-2 and -9 promote the progression of cerebral aneurysms in rats. *Stroke* 38: 162-169, 2007
 - 8) Aoki T, Kataoka H, Shimamura M, et al: NF-kappaB is a key mediator of cerebral aneurysm formation. *Circulation* 116: 2830-2840, 2007
 - 9) Aoki T, Nishimura M: Targeting chronic inflammation in cerebral aneurysms: focusing on NF-kappaB as a putative target of medical therapy. *Expert Opin Ther Targets* 14: 265-273, 2010
 - 10) Chyatte D, Bruno G, Desai S, et al: Inflammation and intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 45: 1137-1146, 1999
 - 11) Chyatte D, Lewis I: Gelatinase activity and the occurrence of cerebral aneurysms. *Stroke* 28: 799-804, 1997
 - 12) Clarke M: Systematic review of reviews of risk factors for intracranial aneurysms. *Neuroradiology* 50: 653-664, 2008
 - 13) Djaldetti M, Salman H, Bergman M, et al: Effect of pravastatin, simvastatin and atorvastatin on the phagocytic activity of mouse peritoneal macrophages. *Exp Mol Pathol* 80: 160-164, 2006
 - 14) Fontanella M, Rainero I, Gallone S, et al: Tumor necrosis factor-alpha gene and cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 60: 668-672, 2007
 - 15) Frosen J, Piippo A, Paetau A, et al: Remodeling of saccular cerebral artery aneurysm wall is associated with rupture: histological analysis of 24 unruptured and 42 ruptured cases. *Stroke* 35: 2287-2293, 2004
 - 16) Gaetani P, Tartara F, Grazioli V, et al: Collagen cross-linkage, elastolytic and collagenolytic activities in cerebral aneurysms: a preliminary investigation. *Life Sci* 63: 285-292, 1998
 - 17) Gaetani P, Tartara F, Tancioni F, et al: Deficiency of total collagen content and of deoxyypyridinoline in intracranial aneurysm walls. *FEBS Lett* 404: 303-306, 1997
 - 18) Ganguli A, Persson L, Palmer IR, et al: Distinct NF-kappaB regulation by shear stress through Ras-dependent IkappaBalpha oscillations: real-time analysis of flow-mediated activation in live cells. *Circ Res* 96: 626-634, 2005
 - 19) Guo F, Li Z, Song L, et al: Increased apoptosis and cysteinyl aspartate specific protease-3 gene expression in human intracranial aneurysm. *J Clin Neurosci* 14: 550-555, 2007
 - 20) Hashikata H, Liu W, Inoue K, et al: Confirmation of an association of single-nucleotide polymorphism rs1333040 on 9p21 with familial and sporadic intracranial aneurysms in Japanese patients. *Stroke* 41: 1138-1144, 2010
 - 21) Hashimoto N, Handa H, Hazama F: Experimentally induced cerebral aneurysms in rats. *Surg Neurol* 10: 3-8, 1978
 - 22) Helgadottir A, Thorleifsson G, Magnusson KP, et al: The same sequence variant on 9p21 associates with myocardial infarction, abdominal aortic aneurysm and intracranial aneurysm. *Nat Genet* 40: 217-224, 2008
 - 23) Inoue K, Mineharu Y, Inoue S, et al: Search on chromosome 17 centromere reveals TNFRSF13B as a susceptibility gene for intracranial aneurysm: a preliminary study. *Circulation* 113: 2002-2010, 2006
 - 24) Jayaraman T, Berenstein V, Li X, et al: Tumor necrosis factor alpha is a key modulator of inflammation in cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 57: 558-564, 2005
 - 25) Jin D, Sheng J, Yang X, et al: Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases expression in human cerebral ruptured and unruptured aneurysm. *Surg Neurol* 68 Suppl 2: S11-S16, 2007
 - 26) Kataoka H, Aoki T: Molecular basis for the development of intracranial aneurysm. *Expert Rev Neurother* 10: 173-187, 2010
 - 27) Kim SC, Singh M, Huang J, et al: Matrix metalloproteinase-9 in cerebral aneurysms. *Neurosurgery* 41: 642-666, 1997
 - 28) Kimura N, Shimizu H, Eldawoody H, et al: Effect of olmesartan and pravastatin on experimental cerebral aneurysms in rats. *Brain Res* 1322: 144-152, 2010
 - 29) Lan QX, Mercurius KO, Davies PF: Stimulation of Transcription Factors NF-Kappa-B and Apl in Endothelial-Cells Subjected to Shear-Stress. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 201: 950-956, 1994
 - 30) Laufs U, La F, V, Plutzky J, et al: Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 97: 1129-1135, 1998
 - 31) Laufs U, Marra D, Node K, et al: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors attenuate vascular smooth muscle proliferation by preventing rho GTPase-induced down-regulation of p27 (Kip1). *J Biol Chem* 274: 21926-21931, 1999
 - 32) Liao JK, Laufs U: Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45: 89-118, 2005
 - 33) Liu PY, Liu YW, Lin LJ, et al: Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation. *Circulation* 119: 131-138, 2009
 - 34) Meng H, Wang Z, Hoi Y, et al: Complex hemodynamics at

- the apex of an arterial bifurcation induces vascular remodeling resembling cerebral aneurysm initiation. *Stroke* 38: 1924-1931, 2007
- 35) Mineharu Y, Inoue K, Inoue S, et al: Model-based linkage analyses confirm chromosome 19q13.3 as a susceptibility locus for intracranial aneurysm. *Stroke* 38: 1174-1178, 2007
- 36) Morimoto M, Miyamoto S, Mizoguchi A, et al: Mouse model of cerebral aneurysm: experimental induction by renal hypertension and local hemodynamic changes. *Stroke* 33: 1911-1915, 2002
- 37) Morishita R, Tomita N, Kaneda Y, et al: Molecular therapy to inhibit NF κ B activation by transcription factor decoy oligonucleotides. *Curr Opin Pharmacol* 4: 139-146, 2004
- 38) Moriwaki T, Takagi Y, Sadamasa N, et al: Impaired progression of cerebral aneurysms in interleukin-1 β -deficient mice. *Stroke* 37: 900-905, 2006
- 39) Ruijgrok YM, Rinkel GJ, van't SR, et al: Evidence in favor of the contribution of genes involved in the maintenance of the extracellular matrix of the arterial wall to the development of intracranial aneurysms. *Hum Mol Genet* 15: 3361-3368, 2006
- 40) Sadamasa N, Nozaki K, Hashimoto N: Disruption of gene for inducible nitric oxide synthase reduces progression of cerebral aneurysms. *Stroke* 34: 2980-2984, 2003
- 41) Tallor A, Lefer DJ, Granger DN: HMG-CoA reductase inhibitor attenuates platelet adhesion in intestinal venules of hypercholesterolemic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286: H1402-H1407, 2004
- 42) Takagi Y, Ishikawa M, Nozaki K, et al: Increased expression of phosphorylated c-Jun amino-terminal kinase and phosphorylated c-Jun in human cerebral aneurysms: role of the c-Jun amino-terminal kinase/c-Jun pathway in apoptosis of vascular walls. *Neurosurgery* 51: 997-1002, 2002
- 43) van Gijn J, Kerr RS, Rinkel GJ: Subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 369: 306-318, 2007
- 44) Veillard NR, Braunersreuther V, Arnaud C, et al: Simvastatin modulates chemokine and chemokine receptor expression by geranylgeranyl isoprenoid pathway in human endothelial cells and macrophages. *Atherosclerosis* 188: 51-58, 2006
- 45) White PM, Wardlaw JM: Unruptured intracranial aneurysms. *J Neuroradiol* 30: 336-350, 2003
- 46) Wiebers DO, Whisnant JP, Huston J, III, et al: Unruptured intracranial aneurysms: natural history, clinical outcome, and risks of surgical and endovascular treatment. *Lancet* 362: 103-110, 2003
- 47) Yano M, Matsumura T, Senokuchi T, et al: Statins activate peroxisome proliferator-activated receptor gamma through extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *Circ Res* 100: 1442-1451, 2007
- 48) Zhou Q, Liao JK: Pleiotropic effects of statins: Basic research and clinical perspectives. *Circ J* 74: 818-826, 2010

未破裂脳動脈瘤の治療選択肢に関する
患者と脳神経外科医の認知に関する研究

滋賀医科大学脳神経外科学講座
野崎和彦

作成 2009年12月24日

修正 2010年 1月15日

目次

1 概要	3
2 背景	4
3 目的	4
4 調査方法	4
5 予想される有害事象	5
6 解析方法	5
7 費用負担および謝礼	6
8 倫理的配慮	6
9 研究費用	6
10 研究組織	6
11 文献	6
12 質問票、入力フォーム	8

1. 概要

脳ドックなどで未破裂脳動脈瘤が発見された場合、その対応として破裂を予防するためのクリッピング術、血管内塞栓術、または無治療のまま経過観察という選択肢が存在する。それぞれの選択肢のリスク・ベネフィットが定量的に明らかでない現状で、未破裂脳動脈瘤を持つ患者に脳動脈瘤自体や治療の選択肢について納得の得られる説明をすることは難しい。臨床医がその対応に最善の努力を尽くした場合でも、患者の理解は十分とは言えない場合が多い。しかし患者が、未破裂脳動脈瘤、そして、それに対してどのような治療の選択肢が存在するか、それらにどのようなリスクが伴うのかについて知識を得たいと希望していることは事実である 1-4)。また、このような情報提供により、不安を増長させることなく患者自身が治療計画に前向きに関わり、治療アウトカムを改善できる可能性がある 3-5)。一方、情報提供自体を患者のほとんどすべてが望むのとは対照的に、どのような治療方針を採るかの意思決定への主体的な関与については患者間でばらつきがある。一般的には若い患者ほど積極的参加を望み、中高年患者は必ずしも積極的ではないことが多い 4-6)。しかし、具体的に、患者が未破裂脳動脈瘤の治療の選択肢について、どのような認識を持っているかに関する知見は乏しい 7)。

未破裂脳動脈瘤を持つ患者と脳神経外科医のコミュニケーションについてより深い理解を得ることは、未破裂脳動脈瘤診療の向上に不可欠である。本研究は、未破裂脳動脈瘤の自然経過、各治療選択肢に予期されるアウトカムについて、脳神経外科医が患者に提供したと考える情報と、患者が提供されたと感じる情報とその認識について、患者と脳神経外科医の双方に質問票調査を実施し、その共通点と相違点を明らかにすることを目的とする。

2. 背景

脳ドックなどで未破裂脳動脈瘤が発見された場合、その対応として破裂を予防するためのクリッピング術、血管内塞栓術、または無治療のまま経過観察という選択肢が存在する。それぞれの選択肢のリスク・ベネフィットが定量的に明らかでない現状で、未破裂脳動脈瘤を持つ患者に脳動脈瘤自体や治療の選択肢について納得の得られる説明をすることは難しい。臨床医がその対応に最善の努力を尽くした場合でも、患者の理解は十分とは言えない場合が多い。しかし患者が、未破裂脳動脈瘤、そして、それに対してどのような治療の選択肢が存在するか、それらにどのようなリスクが伴うのかについて知識を得たいと希望していることは事実である (1-4)。また、このような情報提供により、不安を増長させることなく患者自身が治療計画に前向きに関わり、治療アウトカムを改善できる可能性がある (3-5)。一方で、情報提供自体は患者のほとんどすべてが望むのとは対照的に、どのような治療方針を採るかの意思決定への主体的な関与については患者間でばらつきがある。一般的には若い患者ほど積極的参加を望み、中高年患者は必ずしも積極的ではないことが多い (4-6)。しかし、具体的に、患者が未破裂脳動脈瘤の治療の選択肢について、どのような認識を持っているかに関する知見は乏しい (7)。

3. 目的

未破裂脳動脈瘤の自然経過、各治療選択肢に予期されるアウトカムについて、脳神経外科医が患者に提供したと考えている情報、患者が提供されたと感じている情報、医師および患者がそれをどのように認識しているかを明らかにする。

4. 調査方法

未破裂脳動脈瘤を指摘された患者、その主治医(脳神経外科医)を対象とした質問票調査
滋賀医科大学付属病院脳神経外科または関連病院の外来で実施

4-1. 選択基準

[患者]

- 1) 3年以内に未破裂脳動脈瘤を指摘された成人男女で、2010年2月から2010年5月に滋賀医科大学付属病院脳神経外科または関連病院を受診
- 2) 医師との間で疾患の危険性や治療方針について複数回以上にわたり説明が行なわれて