

無症候性脳血管病変と炎症機転

Mechanism of Asymptomatic Cerebrovascular Lesion

大阪大学大学院病態情報内科学 医学系研究科／講師

北川 一夫*

はじめに

近年の欧米での高感度 CRP 濃度測定を中心とした臨床疫学研究の結果より、脳卒中とくに脳梗塞の発症に炎症機転が関与することが次第に明らかになってきている。脳卒中の発症を予防する上で、発症前段階にある高リスク患者を選別し管理を行うことは有用な手段と考えられる。非侵襲的な脳血管病変の評価法として、頸動脈超音波検査や脳核磁気共鳴画像(MRI)、MR アンギオグラフィ(MRA)が広く普及しつつある。これらの臨床計測により脳卒中発症前の段階で、頸動脈狭窄、頸動脈の早期動脈硬化病変、無症候性脳梗塞、無症候性脳白質病変、頭蓋内主幹動脈の閉塞・狭窄の評価が可能となっている。本稿では、

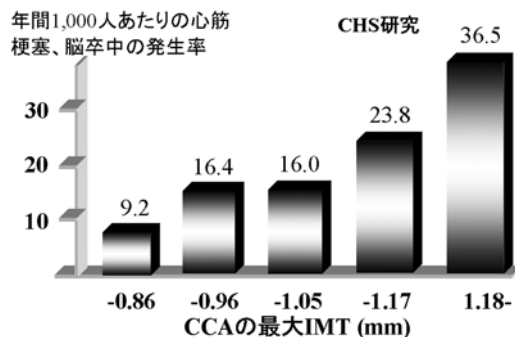


図1 IMT 肥厚度5分値毎の心血管合併症発生率

これら脳血管病変と炎症機転の関与について筆者らの研究成果を交えて解説し、脳卒中、認知症の発症予防における炎症機転制御の可能性についても言及したい

1：頸動脈アテローム硬化への炎症機転の関与

頸動脈超音波検査では非侵襲的に頸動脈硬化重症度を反復して測定することが可能である。頸動脈の早期動脈硬化病変の存在が、高血圧、喫煙、高脂血症といった既知の動脈硬化危険因子で補正しても独立した心血管イベント（心筋梗塞、脳卒中）の予測因子であることが Cardiovascular Health 研究をはじめ多くに臨床疫学研究から明らかにされてきている（図1）¹⁾。しかし頸動脈の早期動脈硬化病変の発症、進展と炎症マーカーとの関連は明らかでなかった。当教室の橋本らは、動脈硬化危険因子の管理を目的として通院中の外来患者を対象として追跡開始時の動脈硬化重症度を頸動脈超音波検査で計測し、代表的な炎症マーカーである高感度 CRP 濃度を測定して約3年追跡調査したところ、追跡開始時の高感度 CRP 濃度が高い群では、それ以外の群に比し有意に頸動脈硬化の進展が早いことを示した（図2）²⁾。さらに動脈硬化プラークの性状診断も超音波検査で可能になりつつある。プラーク内には薄い被膜

* Kitagawa Kazuo: Department of Internal Medicine and Therapeutics, Osaka University Graduate School of Medicine, Assistant Professor

現) 大阪大学大学院神経内科学／准教授

Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine, Associate Professor

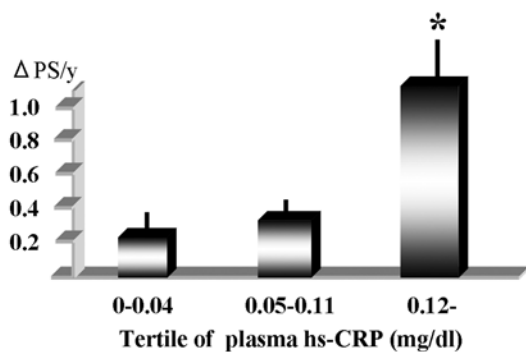


図2 経時的な動脈硬化進展と高感度CRP濃度との関連

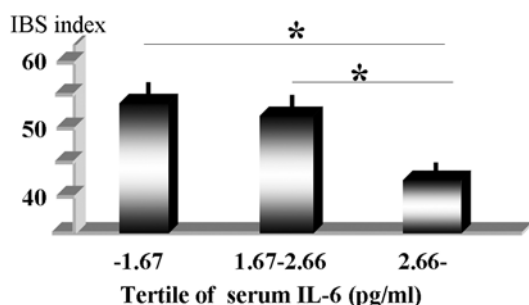
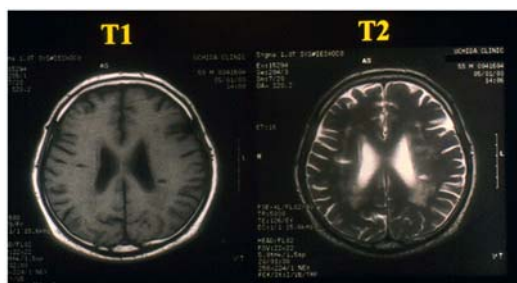


図3 動脈硬化プラークの超音波輝度と血清IL-6濃度との関連

の下に、脂質、流血中の単核球が侵入して生ずるマクロファージ、平滑筋細胞、石灰化など様々な種類の細胞、構成要素が存在しているが、脂質にとみマクロファージなどの炎症細胞を多く含むプラークは不安定で被膜が破裂しやすく脆弱とされている。超音波検査で観察すると、不安定なプラークは超音波輝度が低い、いわゆる低輝度プラークを呈している。当研究室の山上らは超音波後方散乱信号 Integrated backscatter (IBS) 解析を用いて、頸動脈プラークの超音波輝度を半定量的に解析する事により、プラークの超音波輝度に炎症性サイトカインのひとつインターロイキン6 (IL-6) 濃度が関連することを明らかにした (図3)³⁾。動脈硬化プラークの進展だけではなく、その安定性にも炎症機転が関与していることを示す結果であった。

2：脳内細動脈病変への炎症機転の関与

脳MRI検査で観察される無症候性脳梗塞、無症候性脳白質病変 (図4) の存在は、将来の脳卒



危険因子：年齢、高血圧、糖尿病、???

図4 無症候性脳梗塞

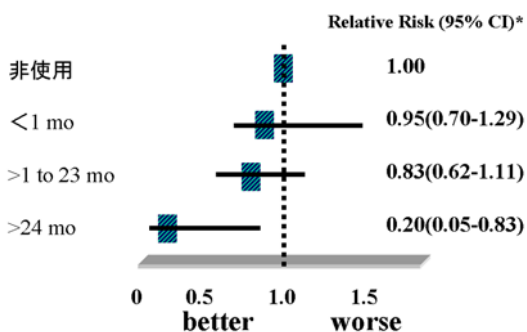


図5 NSAID使用と認知症発症の関連

中発症の予測因子であるばかりか認知症発症とも独立して関連することが明らかになっている⁴⁾。これらの細動脈レベルでの血管病変の発症には、年齢、高血圧、糖尿病などが関連することが知られているが、アテローム硬化で示されているような炎症機転が関与しているのか否かは定かでない。しかし脳白質病変を主とするBinswanger病では血管内皮機能低下を示す可溶性細胞間接着因子1 (sICAM-1)濃度の上昇やトロンボモジュリン濃度低下が報告されている⁵⁾。当教室の星らは、心血管イベントの既往がなく認知症のない外来通院患者のうち脳MRI検査を施行した189例を対象として、炎症マーカーと無症候性脳梗塞の関連を調べたところ、高感度CRP濃度、血清IL-6濃度の上昇につれ無症候性脳梗塞の頻度が増加する傾向を観察している。脳細動脈レベルでの血管病変の進展にも炎症機転が関与していることが想定される。

3：炎症機転と認知機能との関連

脳血管性認知症には大小の脳梗塞が多発して発症する多発梗塞性認知症と脳白質病変を主体

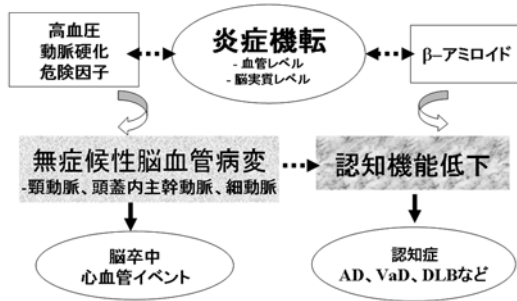


図6 炎症機転の制御により
脳卒中、認知症発症の予防が可能か？

とするピンスワンガー病が主なものである。これらの認知症の発症には脳血管とくに脳細動脈レベルの血管病変が深く関与しており、炎症の制御が血管病変の進展、しいては脳血管性認知症の発症予防に有効である可能性が考えられる。しかし、Rotterdam 研究で非ステロイド性抗炎症薬 (NSAID) の内服例と非内服例を追跡調査した解析では、NSAID の内服は血管性認知症よりむしろアルツハイマー病の発症に抑制的に関与していた (図5)⁶⁾。高感度CRP濃度やIL-6濃度が認知機能低下や認知症発症と関連することを示す疫学的なデータも集積しており、血管レベルのみならず脳実質レベルでの炎症機転の制御が脳卒中や認知症の発症予防に有用である可能性がある。とくにスタチン製剤はコレステロール低下作用以外に抗炎症効果があることも明らかとなり、心筋梗塞の発症予防だけでなく脳卒中の発症予防にも有用であることが示されつつある。さらにスタチン内服例では非内服の高脂血症患者、スタチン以外のコレステロール低下作用の薬剤を内服している例に比べ認知症の発症率が低い事も示されている⁷⁾。脳梗塞患者を対象としたプラバスタチンを用いて再発予防効果、認知症発症抑制効果を検証するJ-STARS研究 (主任研究者 松本昌泰) では、スタチンの脳卒中発症、認知症発症に対する抑制効果が明らかになることが期待される。

おわりに

炎症機転を中心に、既知の動脈硬化危険因子をベースとして発症する脳卒中とβ-アミロイド毒

性を中心に発症する認知機能低下、認知症との関連性を図6に示した。炎症機転の制御は、血管レベルでの炎症制御により無症候性脳血管病変の発症、進展の抑制、脳卒中の予防につながるばかりでなく、脳実質レベルでの炎症を制御する事により認知機能の低下、認知症発症抑制に有用であることが期待され、今後の研究のさらなる発展が期待される。

文献

- 1) O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al : Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults: Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med 340: 14-22, 1999
- 2) Hashimoto H, Kitagawa K, Hougaku H et al: C-reactive protein is an independent predictor of the rate of increase in early carotid atherosclerosis. Circulation 104: 63-67, 2001
- 3) Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y et al: Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. Stroke 35: 677-681, 2004
- 4) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T et al: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. N Eng J Med 348: 1215-1222, 2003
- 5) Hassam A, Hunt BJ, O'Sullivan M et al: Markers of endothelial dysfunction in lacunar infarction and ischemic leukoaraiosis. Brain 126: 424-432, 2003
- 6) in 't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A et al: Nonsteroidal anti-drugs and the risk of Alzheimer's Disease. N Engl J Med 345: 1515-1521, 2001
- 7) Jick H, Zornberg GL, Jick SS et al: Statins and the risk of dementia. Lancet 356: 1627-1631, 2000

この論文は、平成16年7月3日(土) 第15回近畿老年期痴呆研究会で発表された内容です。