

2018年11月27日

国立大学法人 宮城教育大学保健管理センター
国立大学法人 東北大学大学院医学系研究科

脳の血管障害を血流の拍動から予測する - 頸動脈血流の波形分析に基づく認知症の予防へ -

【発表のポイント】

- 認知症や脳梗塞の危険因子である大脳白質病変と頸動脈血流拍動増大の関連を発見。
- 超音波を用いた頸動脈血流の波形分析に基づく非侵襲的な手法による解明。
- 動脈血流を指標とした新たな認知症予防の可能性を示唆した。

【研究概要】

宮城教育大学保健管理センターの橋本潤一郎(はしもと じゅんいちろう)教授と、東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学分野の伊藤貞嘉(いとう さだよし)教授の研究グループは、VU 大学医学センター(アムステルダム)の Berend E. Westerhof 博士と共同で、脳 MRI で検出される白質病変を引き起こす新たな機序を解明しました。

大脳白質病変は、認知障害や脳梗塞の危険因子であることが知られています。橋本教授らの研究グループは、高血圧患者の頸動脈血流波形を超音波で調べ、収縮後期の血流拍動が増大するほど白質病変が増加することを発見しました。今回用いた血流増大係数(Flow augmentation index)^{注1}は、従来の血圧増大係数(Pressure augmentation index)^{注2}よりも正確かつ早期に白質病変や血管老化を予測し、脳疾患の早期予防への応用が期待されます。

大脳の微小血管障害の現れである白質病変は、その多くが加齢や動脈硬化に伴って発症しますが、その原因は明らかではありませんでした。研究グループは今回、大動脈硬化や血圧反射波^{注3}の増大に伴って頸動脈血流の収縮後期拍動が増加すると、脳微小血管内で血流拍動が増加して血管が傷害され、白質病変が出現することを明らかにしました。

本研究成果は、2018年10月25日付で米国心臓協会(American Heart Association, AHA)の学会誌である Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 誌の電子版に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費補助金の支援を受けて行われました。

【研究内容】

脳 MRI 検査 (T2 強調画像) で大脳白質にみられる点状・斑状～融合状の病変は、一般に白質病変と呼ばれています。白質病変は、脳内の微小な血管の障害によって出現し、認知機能障害の原因となることが知られています。また、わが国の脳ドックの追跡調査によれば、重度な白質病変は脳卒中発症の最大の危険因子のひとつであることが明らかにされています (図 1)。白質病変は、動脈硬化が進行した高齢者にしばしば認められ、近年の研究から加齢に伴う大動脈の硬化と密接に関連することが示されてきました。しかしながら、なぜ大動脈硬化が大脳白質病変を引き起こすのかについては不明でした。

宮城教育大学保健管理センターの橋本教授 (元: 医学系研究科腎・高血圧・内分泌学分野) らの研究グループは、これまで、心臓や脳、腎臓を含む主要臓器の高血圧性障害に中心大動脈の硬さや血行の状態が深く関与することを報告してきました。本研究では、高血圧患者を対象とした臨床研究データを詳細に解析した結果、大動脈の血行の状態に由来する頸動脈の拍動性血流が、大動脈硬化に伴って大きく変化し、脳の微小血管障害を引き起こしていることを発見しました。

本研究では、頸動脈の血流を非侵襲的な超音波検査を用いて記録し、脈波の波形において特徴的な 2 つのピーク (収縮初期および収縮後期ピーク) が認められることを確認しました (図 2)。さらに、収縮後期波高と収縮初期波高の比 (増大係数 *augmentation index*, *AIx*) が、加齢や大動脈の硬化度と密接に関連することを明らかにしました (図 3)。また、大脳白質病変の存在を、他の様々な危険因子とは独立に予測することを発見しました (図 4)。本研究で用いた血流波形の *AIx* は、従来用いられてきた血圧波形の *AIx* に比べて、的確かつ早期に血管の加齢変化や大脳の白質病変を予測することを、世界に先駆けて証明しました。

本研究の成果から、加齢や大動脈硬化に伴う脳微小血管障害の新たな発症メカニズムが明らかになり、大脳白質病変において頸動脈の収縮後期血流拍動が重要な役割を担うことが示されました。白質病変は近年まで、不可逆的で治療困難と考えられていましたが、最新の研究によって早期の病変は退縮しうる可能性が示されてきています。今後本研究に基づいて、血行動態の改善に基づく認知障害や脳卒中の新たな予防法の開発につながることを期待されます。

【用語説明】

- 注1. 血流増大係数：収縮後期に流出（流入）する血液量を、収縮初期に流出（流入）する血液量に対する比として表す指標。収縮初期血流に収縮後期血流が追加されるという観点から、**augmentation**（増大）と呼ばれる。収縮初期ピーク流速と拡張末期流速の差（V1h）、および血流波形の収縮後期ピーク流速と拡張末期流速の差（V2h）から、**Flow augmentation index (FAIx) = V2h/V1h (%)**として求める。
- 注2. 血圧増大係数：収縮初期の駆出圧に加わる収縮後期の血圧成分（増大圧 **augmented pressure**）を定量化した指標。増大圧は一般に、下半身で発生した反射波に由来し、**Pressure augmentation index (PIx)**は反射波の程度を表す指標として用いられる。収縮初期ピーク血圧（P1）と収縮後期ピーク血圧（P2）の差（AP）、および脈圧（PP）から、**PAIx = AP/PP (%)**として求める。
- 注3. 血圧反射波：血圧の波形は、心臓からの血液駆出による順行性の駆出波（投射波）と、末梢の血管で反射して心臓方向へ戻る逆行性の反射波が、相互に重なり合って形成される。血圧の反射波は、血圧とともに血流に対して大きな影響を及ぼすことが知られている。

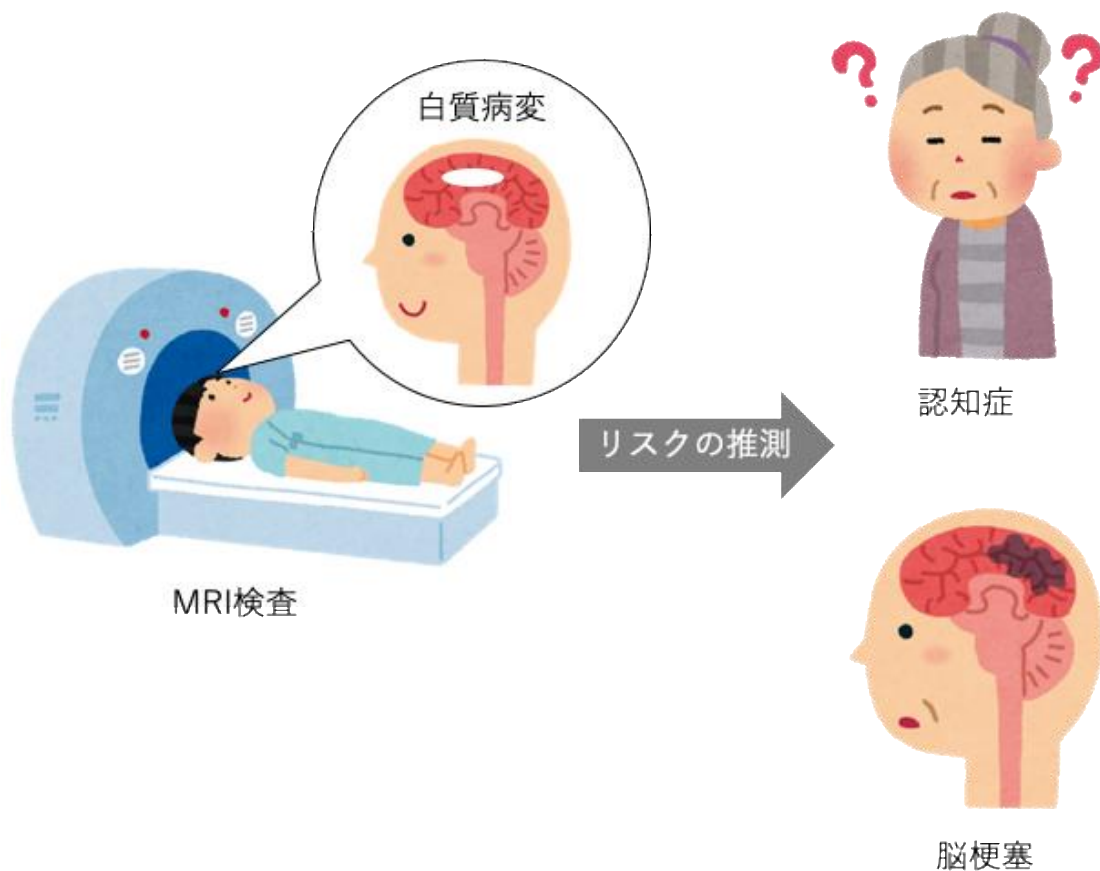


図 1. 白質病変は認知機能障害や脳血管障害の危険因子である

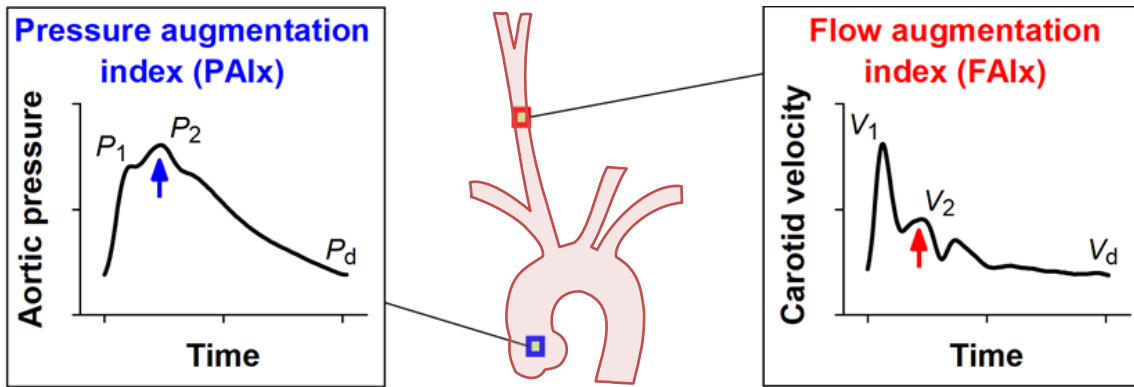


図 2. 大動脈で測定した血圧波形(左)と頸動脈で測定した血流波形(右)。収縮後期に血圧と血流の増大が認められる(矢印)。PAIx と FAIx は、これらの増大の程度を定量化する指標である。

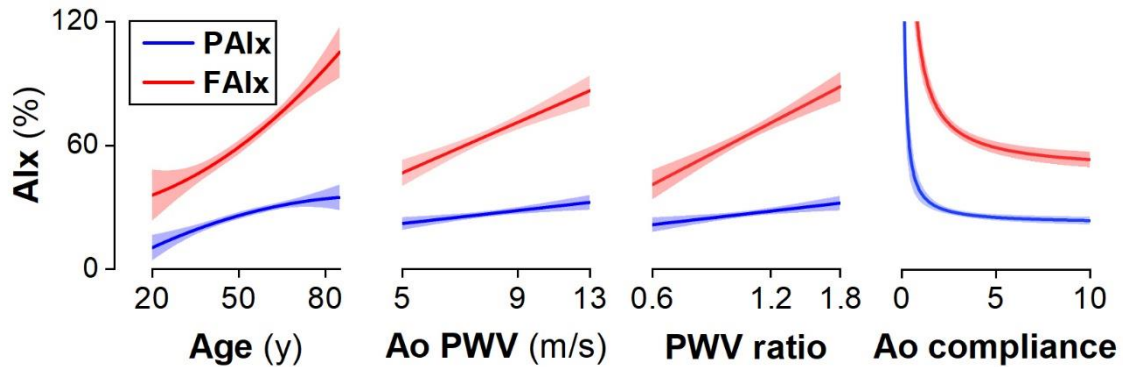


図 3. 血圧・血流の増大係数 (AIx) と年齢・動脈硬化指標の相関。血圧の AIx に比べて血流の AIx は、年齢 (Age)、大動脈の脈波伝播速度 (Ao PWV)、弾性動脈・筋性動脈間の硬さ勾配 (PWV ratio) および大動脈コンプライアンス (Ao compliance) と密接に関連する。

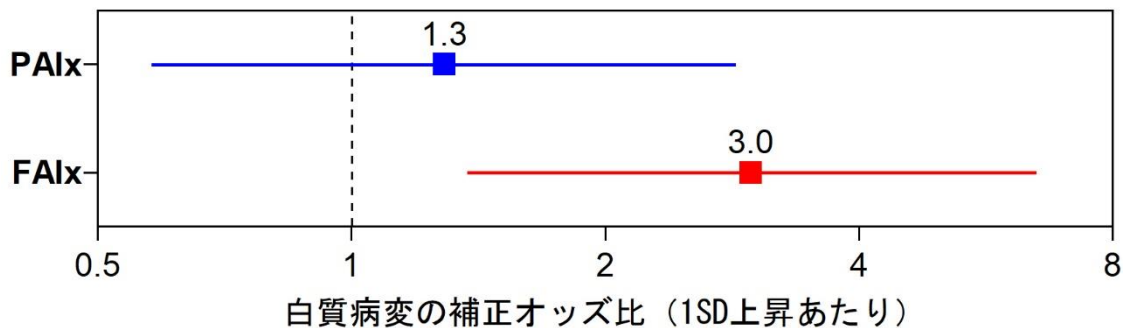


図 4. 脳 MRI 上の白質病変は、血流拍動の増大指数 (FAIx) によって早期予測が可能であり、FAIx は血圧拍動の増大指数 (PAIx) よりも高い予測能を示す。

【論文題目】

(英語)

Title: Carotid Flow Augmentation, Arterial Aging, and Cerebral White Matter Hyperintensities: Comparison With Pressure Augmentation

Authors: Junichiro Hashimoto, Berend E. Westerhof, Sadayoshi Ito

(日本語)

タイトル: 血管老化による頸動脈血流拍動増大と大脳白質病変の関連

著者名: 橋本 潤一郎、Berend E. Westerhof、伊藤 貞嘉

掲載誌名: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2018;38:2843-2853 (In press)

DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.311873.

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

国立大学法人 宮城教育大学 保健管理センター

教授 橋本 潤一郎(はしもと じゅんいちろう)

電話番号: 022-214-3343

Eメール: hashimoto@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp