

令和 5 年 5 月 26 日現在

機関番号：16301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2022

課題番号：18H06345・19K21428

研究課題名（和文）血管超音波を用いた神経疾患の血管内皮機能に関する解析

研究課題名（英文）Analysis of Vascular Endothelial Function with Ultrasound in Neurological Diseases

研究代表者

岡田 陽子（Okada, Yoko）

愛媛大学・医学部附属病院・講師（病院教員）

研究者番号：00435025

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：私たちは超音波検査を用いて、さまざまな神経疾患における内皮機能障害の頻度や病態との関連を解析してきた。特に、中枢神経の自己免疫性疾患である多発性硬化症（MS）においては、対照群と比較して血管機能が高率に障害されていること、さらに血管内皮機能とMSの重症度であるEDSSとの間に相関があることを世界で初めて見いだした（Senzaki et al, Mult Scler Relat Disord, 2021）。多発性硬化症においては、以前から心血管合併症のリスクが高いことや、血管反応性（CVR）が低下していることが知られており、我々の結果はそれを裏付けるものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

私たちは超音波検査を用いて、さまざまな神経疾患における内皮機能障害の頻度や病態との関連を解析してきた。特に、中枢神経の自己免疫性疾患である多発性硬化症（MS）において、血管機能が高率に障害されていること、さらに血管内皮機能とMSの重症度との間に相関があることを世界で初めて見いだした（Senzaki et al, Mult Scler Relat Disord, 2021）。近年、MSの再発抑制に貢献する多数の疾患修飾薬が上市されているが、病態の慢性進行（二次進行型）に対する有効な治療薬はほぼない。したがって、血管内皮機能の改善はMSの慢性進行病態に対する治療戦略となる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Impairment of cerebrovascular reactivity (CVR) has been reported in patients with multiple sclerosis (MS). Chronic inflammation and endothelial dysfunction are possible mechanisms underlying this hemodynamic impairment. Patients with MS and age-/sex-matched healthy controls were assessed for endothelial function, determined by flow-mediated dilation (FMD), and CVR, measured using the breath-holding index (BHI). FMD was significantly lower in MS subjects than in control subjects; furthermore, BHI was similarly lower in MS than in controls, but insignificant. Remarkably, FMD was significantly lower in secondary progressive MS subjects than in relapse-remitting MS subjects. In addition, FMD was inversely correlated with the disability score as per the expanded disability status scale and modified Rankin scale. In patients with MS, endothelial dysfunction was more noticeable than CVR impairment, correlating with the severity and progression of MS.

研究分野：脳神経内科

キーワード：血管内皮機能 Flow mediated dilation Breath holding index 超音波 多発性硬化症

1. 研究開始当初の背景

血管は単なる管腔ではなく多くの生理的機能を持つ器官であることが知られており、血管作動性物質を介した収縮と拡張の調節や、血小板の粘着および凝集抑制などを行っている。血管内皮機能障害は動脈硬化性の形態変化があきらかになる以前から生じており、心血管イベントリスクの評価指標として注目されている。

一方、近年、心血管病以外に、神経疾患においても血管内皮機能との関係が注目されている。高齢認知症の代表的疾患である AD においては、以前からその発症や病態進行に脳微小循環障害の影響が提唱されており、血管内皮機能との関連についても、AD および脳血管性認知症患者やその前段階である軽度認知障害(MCI)において、内皮機能障害による血管反応性の低下が報告されており、認知症発症のリスク評価に経頭蓋ドップラーを用いた脳血流の評価が推奨されている。

血管内皮機能の評価には、バイオマーカーの直接測定や、プレチスモグラフィ(容積脈波検査)、脳局所血流の変化を PET や SPECT を用いて定量的に解析する方法などがあるが、手技の煩雑さや、所用時間、費用など、反復して検査を行うには制約も多い。一方、超音波機器は、より非侵襲的かつ簡便な評価として血管機能評価の標準的方法となりつつある。私たちは、超音波検査で刺激負荷前後の血流や血管径(拡張反応)を計測することにより内皮機能を日常的に解析しており、定量的かつ反復検査を行っている。超音波検査では降圧薬内服数時間程度で内皮機能変化を解析した報告もあり、治療介入効果の経時的・定量的評価における指標として有用と考えている。そのような技術を用いて、脳卒中疾患などと比べて内皮機能の研究が少ない、神経疾患患者における血管内皮機能の役割を解析し、その発症や病態進行、薬物治療効果における内皮機能の役割を解明することが必要とされている。

2. 研究の目的

現在、頸動脈エコーや経頭蓋ドップラー超音波検査は、もっぱら脳血管障害疾患における脳血流や動脈硬化の評価に利用されているが、高齢孤発性の認知症や神経変性疾患でも局所循環障害の影響が重要と考えられてきており、実際、認知症に対するシロスタゾールの効果などが提唱されている。認知症・神経変性疾患などの機序解明や根本的治療法の開発はまだ困難な状況だが、動脈硬化や循環障害については薬剤も含めて予防・治療介入が可能である。さらに血管内皮機能障害は可逆的であることが知られており、根本的治療の難しい神経変性疾患の新たな治療戦略となる可能性がある。しかしながら、高齢者の認知症や神経変性疾患の内皮機能障害に着目した先行研究は極めて少なく、本研究においてこれを検討する。

3. 研究の方法

愛媛大学医学部附属病院脳神経内科に通院または入院中の認知症や変性性神経難病を中心とする神経疾患患者を対象として、経頭蓋ドップラーと上腕動脈エコーによる血管機能の解析を行った。

具体的には、flow mediated dilatation (FMD)による血管内皮機能評価では、超音波で上腕動脈を同定し、カフによる加圧前後の血管拡張率(%FMD)を計測することにより、血管の血流変化に対する NO を介した自動調節能を定量的に評価する。また、経頭蓋ドップラーによる「息こらえ試験」は、側頭部より中大脳動脈または内頸動脈を同定し、息こらえの前後で平均血流速度の比を測定し(BHI)、NO を介した機序とは異なる、CO₂ に反応する脳血流自動調節能を評価する

これら 2 種類の超音波を用いた血管機能評価と、原因となる神経疾患と重症度ならびに罹病期間、血管系危険因子、検査時の身体障害度、主疾患に対する治療薬を解析対象とし、神経疾患における血管機能を検討した。

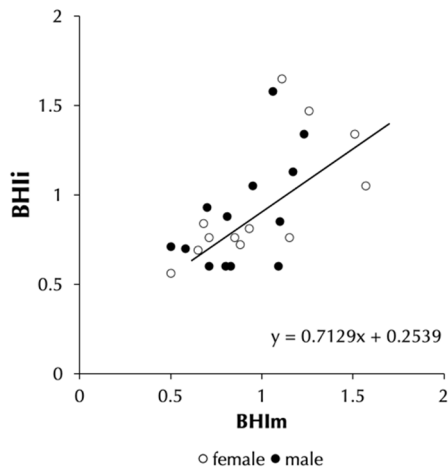
4. 研究成果

(1)下顎窓からの脳血管反応性測定について

本研究では、経頭蓋ドップラーを用いた息こらえ試験により脳血管反応性を評価している。経頭蓋ドップラー検査は、通常側頭骨から検査することが多いが、超音波透過性により、3~34%検査不

能例が存在することが問題である。我々は、側頭窓と同時に下顎窓からの脳血管反応性を測定し、両者を比較し、有意に相関することを報告した。下顎窓からの検査不能例は本研究対象例の中には存在せず、結果、下顎窓は、側頭窓からの検査が困難な症例における代替方法として有用であると考えられた。

図 1 下顎窓からの BHI(BHli)と、側頭窓からの BHI(BHIm)は有意に相関する($r_s = 0.67, p = 0.0003$)



(2)多発性硬化症における血管内皮機能障害について

中枢神経の自己免疫性疾患である多発性硬化症(MS)に関して血管機能の評価を行った。その結果、**MS患者において血管機能が高率に障害されており、再発寛解型MSと比較して二次進行型MSでより強いこと(図2)こと、さらに血管内皮機能の指標であるFMDとMSの重症度を示すEDSSとの間に相関があること(図3)**を見いだした。以前のコーホート研究により、MSでは心血管イベントのリスクが高く、**慢性炎症に伴う血管内皮機能障害が推測されていたが**、私たちの結果はそれを裏付けた。

MSの病巣内では、単球の内皮通過を促進するvascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1)やintercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)、および炎症性サイトカインの発現が増加しており、内皮細胞が産生するNOはサイトカインによるVCAM-1発現促進を抑制することから、**MSにおける内皮機能障害がさらに過剰な慢性炎症を促進する**と考えられ、血管障害以外の疾患でも血管機能評価が重要であることを示した。

図 2 多発性硬化症における血管機能

血管内皮機能を示すFMDは、対照群と比較して多発性硬化症で低下しており、さらに再発寛解型と比較して有意に二次進行型で低下していた。同様の傾向は脳血管反応性を示すBHIでもみられたが、有意差は認められなかった。

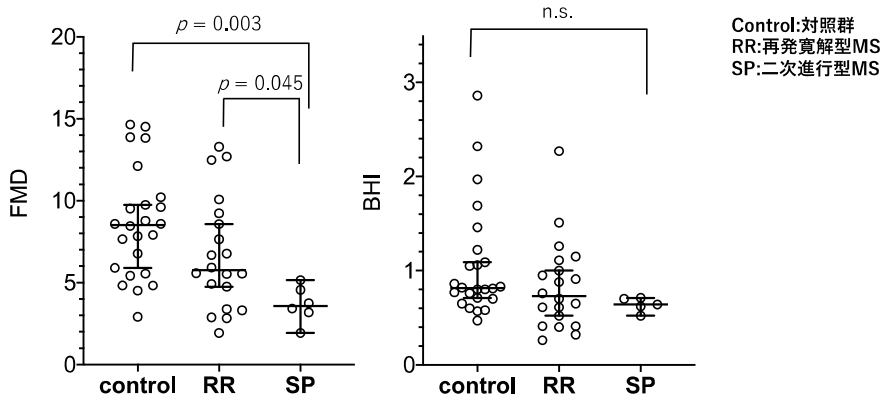
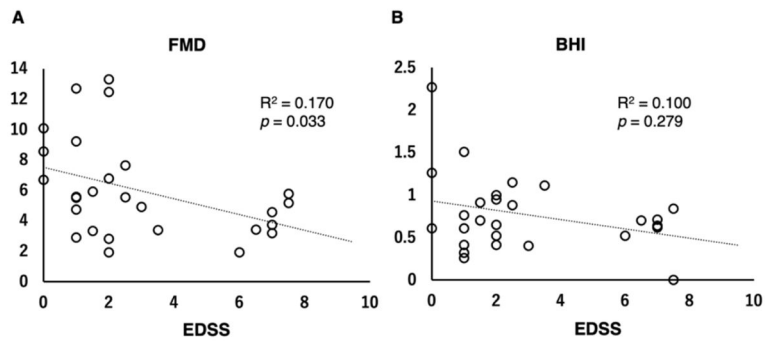


図 3 多発性硬化症の重症度と血管機能

多発性硬化症の重症度を示すEDSSと血管内皮機能を示すFMDは負の相関を示した。脳血管反応性を示すBHIにおいては、EDSSとの有意な相関は認めなかった。



引用文献

- Sabayan B et al, Ageing Res Rev. 2012 Apr;11(2):271-7.
 Shim Y et al, J Stroke Cerebrovasc Dis. 2015 Jun;24(6):1262-9
 Tomek A et al, J Alzheimers Dis. 2014;42 Suppl 4:S365-74.
 (Ghiadoni L et. al, J Hypertens, 2001;19 547-551)
 Corretti, et al, Am. Coll. Cardiol, 2002; 39 (2) 257-265
 Silvestrini, et al, JAMA, 2000; 283 (16), 2122-2127.
 Okada Y, et al, Neurosonology 2021; 34:142-147.
 Senzaki et al, Mult Scler Relat Disord, 2021; 54:103135
 Christiansen et al, Neuroepidemiol, 2010; 35 (4), 267-274.
 De Caterina, et al., Clin. Investig. 1995; 96(1), 60-68.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kensuke Senzaki	4. 巻 54
2. 論文標題 Vascular endothelial dysfunction associated with severity in multiple sclerosis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Mult Scler Relat Disord	6. 最初と最後の頁 103135
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.msard.2021.103135	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 岡田陽子	4. 巻 34
2. 論文標題 Reliability of cerebral vasoreactivity assessment from the submandibular window	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Neurosonology	6. 最初と最後の頁 142-147
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 岡田陽子
2. 発表標題 経頭蓋超音波検査を用いた下顎窓からの脳血管反応性測定の有用性と信憑性について
3. 学会等名 第40回脳神経超音波学会/第24回日本栓子検出と治療学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 岡田陽子
2. 発表標題 脳神経疾患における超音波を用いた血管内皮機能の検討
3. 学会等名 脳卒中学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 千崎健祐
2. 発表標題 多発性硬化症における血管内皮機能の検討
3. 学会等名 神経治療学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 千崎健祐 岡田陽子 明地雄司 武井聡子 松本清香 三浦史郎 越智雅之 越智博文 伊賀瀬道也 大八木保政
2. 発表標題 脳神経疾患における超音波を用いた血管内皮機能の検討
3. 学会等名 第31回日本老年医学会四国地方会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関