

脳小血管病における Neurovascular Unit の障害

伊藤 義彰 鳥海 春樹 海老根妙子 畝川美悠紀 山田 哲
 此枝 史恵 小泉 健三 富田 裕 鈴木 則宏

(臨床神経 2012;52:1365-1368)

Key words : CARASIL, CADASIL, 高血圧性細動脈疾患, 白質病変, 微小循環障害

はじめに

まず小血管病の種類・病態を概説する。高血圧性細動脈疾患では小血管病によって狭窄した血管の末梢が虚血に陥ったり、逆に血管が収縮力を失い過剰な灌流圧が毛細血管に加わったりすると Neurovascular Unit が障害される。一方 CARASIL においても、内膜肥厚の結果として脳虚血・壊死をきたす機序と中膜・外膜の菲薄化をきたす機序の二つが存在すると考えられ、病態に類似がみられ、白質病変の成り立ちを考えるうえで興味深い。

1. 小血管病の病態

主幹動脈から分岐した穿通枝を主として傷害する小血管病 small vessel disease は、(1)微小アテローム microatheromea, (2) 脂肪硝子変性, (3) 遺伝性疾患 (CADASIL, CARASIL, MELAS など), (4) 血管沈着をきたすもの (アミロイド血管症, ファブリー病), (5) その他 (免疫, 炎症, 妊娠など) と分類することができる。

微小アテロームは組織学的には主幹動脈のアテロームと同じ。脂肪をふくんだマクロファージが血管内膜側に増殖し、内腔を狭小化する。最近ではラクナ梗塞の原因としてもっとも頻度が高いとされる。病巣は穿通枝の中核側半分に分布し、進行性で細長い Branch Atheromatous Disease をひきおこすこ

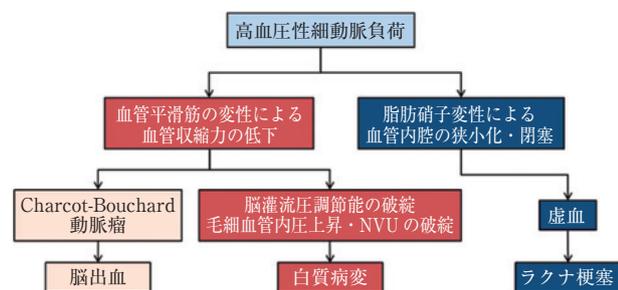


Fig. 1 高血圧性細動脈疾患の病態。近似した病態が古典的ラクナ梗塞、白質病変、脳出血などをきたす。

とも少なくない。発症予防に抗血小板薬の効果が期待される病巣である。

脂肪硝子変性は、かつてラクナ梗塞の原因としてもっとも頻度が高いと考えられていたが、近年は微小アテロームより少ないとされる。微小アテロームに比較して、より遠位側で小径の穿通動脈に生じ、無症候性のことも多い。中膜平滑筋細胞が増殖、過形成となって血管内腔を閉塞し虚血すなわち古典的ラクナ梗塞をきたす (Fig. 1)。一方、フィブリノイド壊死によって平滑筋細胞が変性し、血管の収縮力が低下し末梢の灌流圧が急上昇すると Neurovascular Unit の破綻をきたし、白質病変を形成すると考えられる。また平滑筋細胞が変性した結果、血管が動脈瘤を形成してくるものが Charcot-Bouchard 動脈瘤であり脳出血の原因となる。こうした関係は、ラクナ梗塞と脳出血の合併が多いことから裏付けられる。

2. Neurovascular unit の障害

脳の微小血管においては、ニューロン、アストログリア、毛細血管が機能的な単位を構成しており、ニューロンの活動をシナプス、トランスミッター、エネルギー代謝、血液脳関門 (BBB)、血流の面から支持している。すなわちニューロンの活性化にともない、アストログリアはシナプス伝達の効率を調節すると共にトランスミッターやエネルギー源である乳酸の供給を増加させる¹⁾。一方でアストログリアは endfoot を毛細血管に伸ばしており、ガス交換、BBB を介した血液と脳の代謝産物の交換を効率よくおこなう構造を形成している²⁾。微小循環の中でもっとも末梢にあたる真の毛細血管 true capillary には血管平滑筋細胞が存在しないため、ガス・代謝産物の交換がもっとも活発なこの微小循環レベルでは直接的な血流調節はなされていないと考えられる。

一方、軟膜動脈から穿通枝動脈、細動脈にかけての血管は平滑筋が発達しており脳血流調節の中心的な役割をはずす。その一つとして、脳の活動亢進に同期して脳血流が増加する「脳血流と代謝のカップリング現象」がみられる³⁾。動脈外膜には毛細血管同様にアストログリアの endfoot が接しており、PGE やアラキドン酸代謝物などを分泌して血管平滑筋を調節すると考えられる。このレベルの endfoot は GFAP 陽性で

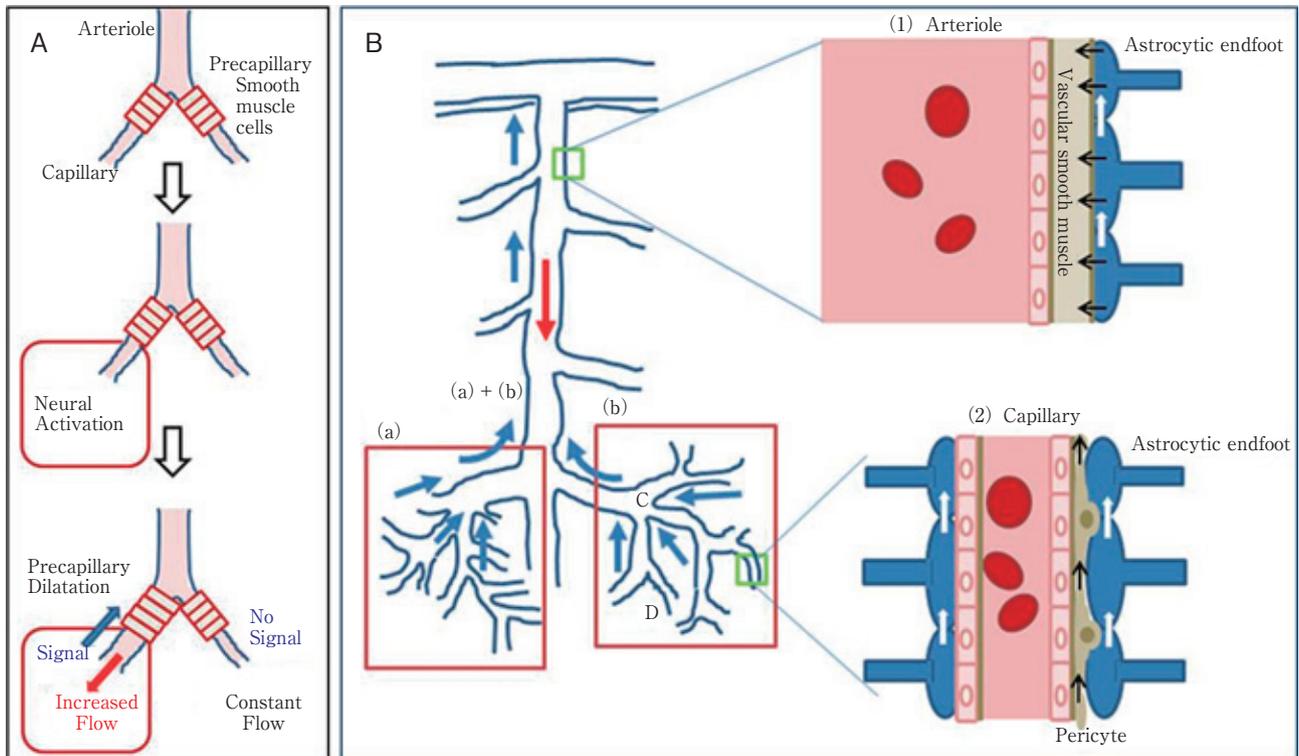


Fig. 2 Proximal integration model. A. ニューロンの活動が亢進すると毛細血管周辺から中枢側とその信号が伝えられ、中枢側の細動脈が拡張し末梢の血流を増加させる。B. 末梢での代謝亢進のシグナルは周皮細胞あるいはアストロサイトの gap junction を介して中枢側に伝達される。それぞれの領域での代謝亢進の程度を合計したシグナルに応じて中枢側の血流量は調節される。(Itoh et al. 文献4より改変)

あるのに対し、毛細血管周囲の endfoot は GFAP 陰性であり、機能の違いを反映している。一方で、このレベルの血管は平滑筋が厚いため、ガス交換や代謝産物の交換には適していない。

このように脳の活動中心であり物質の交換に携わる「微小血管系」と、脳血流を調節する「小血管系」とは構造も機能もことなっている。われわれはこれらの系を機能的に連携させる仕組みとして Proximal Integration Model を提唱している (Fig. 2)⁴⁾。すなわち脳実質における神経活動の亢進は物質交換の場である微小循環系において検出され、血管外アストロサイト endfoot のシンシチウム構造やペリサイト (周皮細胞) を介して中枢側に伝達され、細動脈更には軟膜動脈にまで伝えられて血流が調節されるというモデルである。

3. CARASIL や CADASIL における循環障害の病態

CARASIL の小血管では内膜肥厚により血管内腔が狭小化し虚血をきたすため、脳組織の壊死がおきる⁵⁾。この病巣は嚢胞状となり MRI の FLAIR 画像にて低信号域として描出される。一方、中膜・外膜の菲薄化により抵抗血管が弛緩し「土管状」になると、末梢に過剰な灌流圧がかかり、高血圧性脳症などと同様な機序で微小循環を傷害し白質病変をきたし FLAIR 画像にて白質にびまん性の高信号域をしめす。Oide

らは CARASIL の剖検例を詳細に評価し、動脈硬化性の変化は軽度で血管は全周性に拡張し血管平滑筋細胞が著明に減少していることを報告している⁶⁾。

一方 CADASIL においても内膜の肥厚は限局的で、ほとんどの血管でみられる病変は中膜平滑筋細胞の消失と外膜の線維化であったと報告されている⁷⁾。

CARASIL, CADASIL ともに広範囲な白質病変をきたす疾患であり、かつ傷害されている小血管の病変は中膜の平滑筋細胞の消失・菲薄化で、狭窄による虚血性病変よりも拡張による微小循環系への負荷が主体と考えられる。こうした病態は高血圧性細動脈疾患における白質病変と類似していると考えられる。

こうした細動脈での血管平滑筋細胞の変性・消失を脳血管反応性の低下としてとらえられるという報告と、血管反応性は保たれているという報告がある。

高血圧性細動脈疾患では、二酸化炭素吸入、アセタゾラミド負荷、息こらえなどによる脳血管反応性を経頭蓋ドップラー法、perfusion MRI、ゼノン CT などによって評価し、脳血管反応性が傷害されているという報告が多い。一方で、脳血管反応性が保たれているという PET, SPECT の報告もある。

同様に CADASIL についてもアセタゾラミド反応性が対照と比較して有意に低下しているという報告⁸⁾もあれば、二酸化炭素反応性が対照と有意差がないという報告もある⁹⁾。

こうした違いの原因として、まず脳血流の評価方法や脳血管反応性の賦活方法の違い・不適切性が挙げられる。たとえばアセタゾラミドによる脳血流増加反応は、脳での二酸化炭素の産生量に依存するため脳代謝低下部位では十分な血流反応がみられない。

おわりに

脳小血管病は「小さな脳虚血」としてではなく、脳灌流圧調節の障害や NVU の障害をふくめた「大きな病態」の中で把握する必要がある。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Itoh Y, Esaki T, Shimoji K, et al. Dichloroacetate effects on glucose and lactate oxidation by neurons and astroglia in vitro and on glucose utilization by brain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:4879-4884.
- 2) Itoh Y, Toriumi H, Yamada S, et al. Astrocytes and pericytes cooperatively maintain a capillary-like structure composed of endothelial cells on gel matrix. *Brain Res* 2011;1406:74-83.
- 3) Itoh Y, Abe T, Takaoka R, et al. Fluorometric determination of glucose utilization in neurons in vitro and in vivo. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24:993-1003.

- 4) Itoh Y, Suzuki N. Control of brain capillary blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 2012;32:1167-1176.
- 5) Hara K, Shiga A, Fukutake T, et al. Association of htra1 mutations and familial ischemic cerebral small-vessel disease. *N Engl J Med* 2009;360:1729-1739.
- 6) Oide T, Nakayama H, Yanagawa S, et al. Extensive loss of arterial medial smooth muscle cells and mural extracellular matrix in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (carasil). *Neuropathology* 2008;28:132-142.
- 7) Okeda R, Arima K, Kawai M. Arterial changes in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (cadasil) in relation to pathogenesis of diffuse myelin loss of cerebral white matter: Examination of cerebral medullary arteries by reconstruction of serial sections of an autopsy case. *Stroke* 2002;33:2565-2569.
- 8) Chabriat H, Pappata S, Ostergaard L, et al. Cerebral hemodynamics in cadasil before and after acetazolamide challenge assessed with mri bolus tracking. *Stroke* 2000;31:1904-1912.
- 9) Singhal S, Markus HS. Cerebrovascular reactivity and dynamic autoregulation in nondemented patients with cadasil (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy). *J Neurol* 2005;252:163-167.

Abstract**Disturbance in neurovascular unit plays a pivotal role in pathophysiology of small vessel disease in the brain**

Yoshiaki Itoh, M.D., Haruki Toriumi, M.D., Taeko Ebine, M.D.,
Miyuki Unekawa, M.D., Satoshi Yamada, M.D., Fumie Konoeda, M.D.,
Kenzo Koizumi, M.D., Yutaka Tomita, M.D. and Norihiro Suzuki, M.D.
Department of Neurology, Keio University School of Medicine

Among many conditions causing small vessel diseases, lipohyalinosis is the leading pathology next to microatheroma. Lipohyalinosis affects penetrating arteries distally than microatheroma. Proliferation of smooth muscle cells may occlude the lumen, reducing the blood flow and inducing lacunar infarction. In contrast, fibrinoid necrosis of smooth muscle cells in the media may weaken the vascular constriction, increasing the perfusion pressure in the capillary and damaging the blood brain barrier which can induce white matter lesion.

Neurovascular unit (NVU) is a concept that neurons, astrocytes, and vessels function as a unit to support neuronal activity. NVU is involved in the maintenance of synapse, transmitter, energy metabolism, blood-brain barrier, and blood flow. Change in neuronal activity is transmitted to capillaries through NVU, where the information is collected along vessels proximally and regulates blood flow (proximal integration model).

CARASIL and CADASIL both affect vascular smooth muscle cells, resulting in vascular dilatation, damaging NVU, and inducing white matter lesion. Occlusion of the affected vessels, causing cerebral ischemia, under these diseases is relatively infrequent. Similarity in pathophysiology between hypertensive arteriolar disease and the familial angiopathy may indicate that injury to NVU may indicate the common pathophysiology of white matter lesions.

(Clin Neurol 2012;52:1365-1368)

Key words: CARASIL, CADASIL, hypertensive arteriolar disease, white matter lesion, microcirculatory disturbance
