

- F.C.: Structural-functional relationships in diabetic nephropathy. *J Clin Invest*, 4: 1143~1155, 1984.
- 2) Takazakura, E., Nakamoto, Y., Hayakawa, H., Kawai, K., Muramoto, S., Yoshida, K., Shimizu, M., Shinoda, A. and Takeuchi, J.: Onset and progression of diabetic glomerulopathy. *Diabetes*, 24: 1~9, 1975.
- 3) 鈴木芳樹, 荒川正昭: 糖尿病性腎症の臨床病理学的所見と予後. 日内会誌, 80: 99~105, 1991.
- 4) Bell, E.T.: Renal vascular disease in diabetes mellitus. *Diabetes*, 2: 376~689, 1953.
- 5) Bader, R., Bader, H., Grund, K.E., Meckensen-Haen, S., Christ, H. and Bohle, A.: Structure and function of the kidney in diabetic glomerulosclerosis. Correlation between morphological and functional parameters. *Pathol Res Pract*, 167: 204~214, 1980.
- 6) Deckert, T., Parving, H.H., Thomsen, O.F., Jorgensen, H.E., Brun, C. and Thomsen, A.C.: Renal structure and function in type I (insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetic Nephropathy*, 4: 163~168, 1985.
- 7) Harris, R.D., Steffes, M.W., Bilous, R.W., Sutherland, D.E.R. and Mauer, S.M.: Global glomerular sclerosis and glomerular arteriolar hyalinosis in insulin dependent diabetes. *Kidney Int*, 40: 107~114, 1991.
- 8) Horlyck, A., Gunderson, H.J.G. and Osterby, R.: The cortical distribution pattern of diabetic glomerulopathy. *Diabetologia*, 29: 146~150, 1986.
- 9) Morita, T. and Yamada, Y.: The cortical distribution pattern of Diabetic glomerulopathy. *Diabetologia*, 29: 673, 1986.
- 10) 堀田 鏡, 坂本信夫: 糖尿病性細小血管症—成因—, 「日本臨床」(下巻), 49: 25~33, 1990.

司会 上野先生, どうもありがとうございました, では最後になりましたが, 小山先生, よろしくお願ひします.

6) 慢性期脳血管障害における白質病変の発生メカニズムに関する考察

—— 特に髄液循環動態を中心として ——

新潟大学脳研究所神経内科 小山 晃・湯浅 龍彦
国立循環器病センター・内科脳血管部門 成富 博章・澤田 徹

Dynamics of Cerebrospinal Fluid Flow
in Patients with Multi-infarct Dementia
and Binswanger Disease

Akira KOYAMA and Tatsuhiko YUASA

*Department of Neurology,
Brain Research Institute, Niigata University*

Hiroaki NARITOMI* and Toru SAWADA*

**Department of Medicine,
National Cardiovascular Center*

Reprint requests to: Akira KOYAMA,
Department of Neurology Brain
Research Institute, Niigata
University, 1 Asahimachi-dori,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町757番地
新潟大学脳研究所神経内科 小山 晃

We have studied dynamics of cerebrospinal fluid (CSF) in 15 patients with multiple lacunar infarcts. The patients were subdivided into two groups with dementia (MMT<23; n=9), and without dementia (MMT>24; n=6).

The white matter lesions detected by CT or MRI as PVL or as diffuse high intensity lesions respectively were found dominantly in patients with dementia. In 6 out of 9 demented patients, the white matter lesions were so severe and they may called as having Binswanger disease. A ventricular dilataion index in the demented group was greater than that in non-demented group.

RI cisternography was done in all patients and rCBF was studied in 13 patients. The rCBF was reduced in patients of the demented group. The CSF dynamics was disturbed in 4 out of 9 demented patients; slow velocity of CSF circulation demonstrated by prolonged peak latency of RI activity, although non of them exhibited ventricular reflux.

After drainage of CSF by lumbar puncture, 4 patients in the demented group showed improvement of dementia score and ADL. Disturbance of CSF dynamics is one of important factor in concern about the pathogenesis of Binswanger disease.

Key words: dynamics of cerebrospinal fluid flow, multi-infarct dementia, Binswanger disease

髄液循環動態, 多発梗塞性痴呆, ビンスワンガー病

I. はじめに

最近 Binswanger 病という疾患が、注目されてきている。これは progressive subcortical vascular encephalopathy とも呼ばれ臨床的には、痴呆、精神症状、仮性球麻痺、両側錐体路徴候、パーキンソニズム、失禁などを呈し、病理学的には脳の細小動脈硬化症を基盤とした広汎な白質病変を特徴とする¹⁾⁻⁵⁾。このような脳病変は決して珍しいものではなく、朝長⁴⁾によれば一般老人病院全剖検例の3.8%、脳血管障害を有する例の6.7%に認められている。このような白質病変の存在は、CTの導入に伴い両側脳室周囲白質の低吸収域(PVL)としてとらえられ臨床症状と合せ臨床診断が可能となった。臨床症状は、経過中に何回かの発作を繰返して階段状悪化を示すものもあるが、主として緩徐進行性の変性疾患に似た経過を示し最終的には寝たきりの状態に陥る。このような経過は、片マヒを主症状とする一般の脳梗塞と明らかに異なる。このような特異な脳症の発症機序については、まだ十分には解明されていない。脳動脈硬化病変を基盤とした深部白質の慢性的虚血が重要であることには異論はないが、脳血管透過性の異常による脳障害物質の浸出の可能性も指摘されている⁶⁾。髄液・血清アルブミン比を用いて皮質枝梗塞患者群と比較した我々の

検討でも、これを裏付ける結果が得られている⁷⁾。また、Binswanger 病では画像診断上脳室拡大を示し、痴呆、歩行障害、尿失禁など正常圧水頭症(NPH)様の神経症状を呈することが少なくなく、脳室-腹腔シャント(V-P shunt)により改善例のあることは堀川ら⁸⁾によりすでに報告されている。Binswanger 病では髄液循環障害が存在し、これが白質病変の成因となっている可能性も考えられる。そこで、今回我々は Binswanger 病も含めて慢性期脳梗塞患者例における髄液循環動態について検討した。

II. 対象・方法

対象は、神経学的所見、CT、MRI 所見より診断した慢性期多発性脳梗塞例15名である。いずれも multiple lacunar infarction の症例であり中等大以上の梗塞巣を有するものは含まれていない。全例に mini-mental state test (MMT) を施行し、MMT 23点以下を痴呆群、MMT

表 1 痴呆群、非痴呆群における白質病変の程度

	PVH	Grade 1	Grade 2	Grade 3
痴呆群 (9例)		1	2	6
非痴呆群 (6例)		2	4	0

24点以上を非痴呆群とした。痴呆群は9例であり平均年齢は73±4才、非痴呆群は6例であり平均年齢は70±6才であった。表1は両群における白質病変(MRI上のperiventricular high intensity)の程度を検討したものだが(Grade 1:軽度, 2:中等度, 3:高度), 痴呆群では9例中6例が白質病変が高度であった。この6例はBinswanger病と言っていい症例である。方法は, 全例に脳槽シンチグラフィー(RI cisternography)および15例中13例に¹³³Xe吸入法による全脳平均局所脳血流量(rCBF)測定を施行した。RI cisternographyでは, ¹¹¹In-DTPA注入後3時間と6時間, 24時間, 48時間, 72時間のRI活性の比(すなわち変化率)を求め, これを髄液循環動態の指標とした。また, 脳室拡大率(inverse cella media index)をCTより求め両群で比較検討した。

III. 結 果

(1) 脳室拡大率(図1)

両群における脳室拡大率を比較したところ, 痴呆群は非痴呆群に比して有意に脳室が拡大しているという結果が得られた。

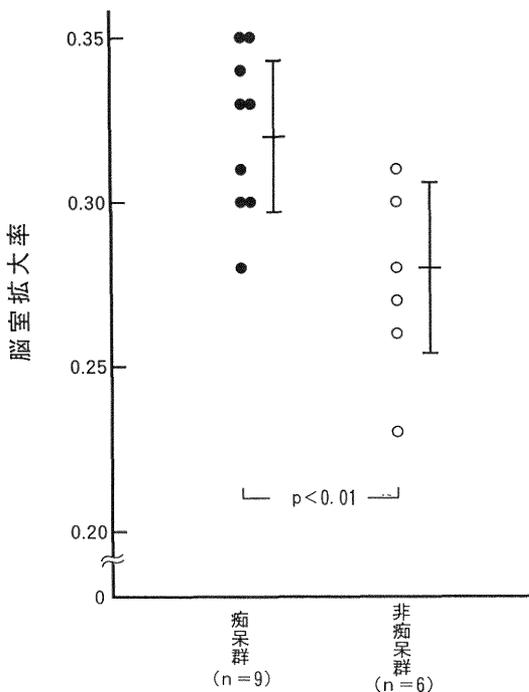


図1 痴呆群, 非痴呆群における脳室拡大の程度

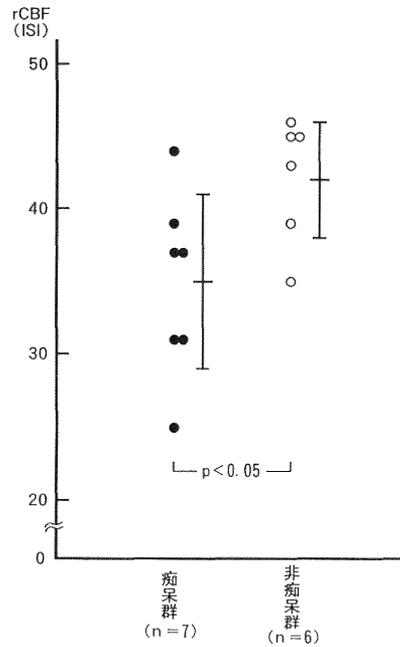


図2 痴呆群, 非痴呆群における局所脳血流量

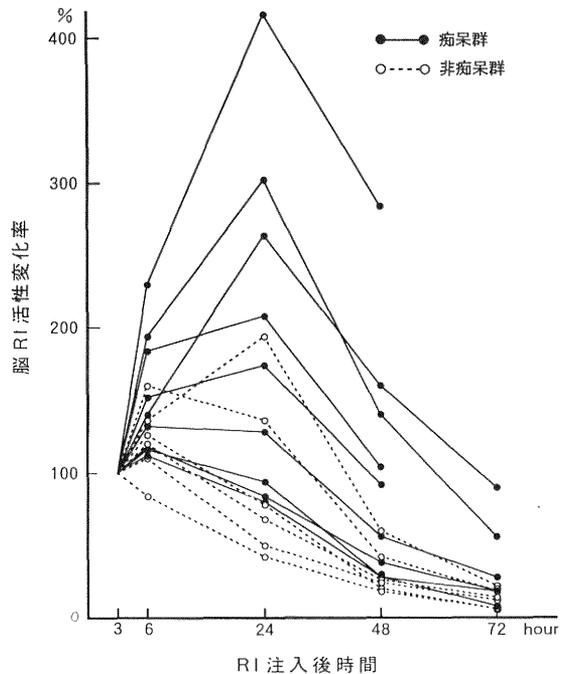


図3 ¹¹¹In-DTPA 注入後の脳 RI 活性の経時的変化

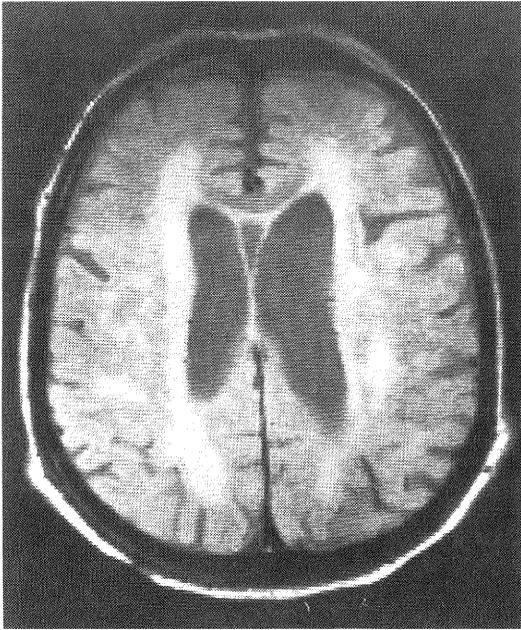


図 4 典型例の MRI 像

(2) rCBF (図 2)

両群の rCBF を比較したところ、痴呆群は非痴呆群に比して有意に rCBF が低いという結果が得られた。ただ、痴呆群の中には痴呆の程度が比較的強いにもかかわらず rCBF がそれほど低下していないものも認められ、このような例では痴呆の発症機序に脳血流量低下以外の因子が関与していると思われた。

(3) 脳 RI 活性の経時的変化 (図 3)

痴呆群 9 例中 4 例において明らかな髄液循環動態の異常が認められた (この 4 例はいずれも白質病変が高度である)。またこの 4 例では、本来 6 時間後にあるピークが 24 時間後に認められた。以上の結果は、髄液の循環それ自体の遅延ないしは吸収障害によるものと思われた。また、興味あることに髄液採取後何例かにおいて明らかな神経症状の軽減が認められたが、いずれも NPH の特徴とされる持続的な脳室内への reflux を示すものはなかった。

(4) 典型例 (図 4, 図 5)

74 才男性で、MMT は 13 点と高度な痴呆がみられ MRI では強い periventricular high intensity が認められた。RI cisternography では図 5 のごとく、明らかな脳室内への reflux は見られていないが、48 時間後においても強い RI 活性の残存が認められた。この症例で

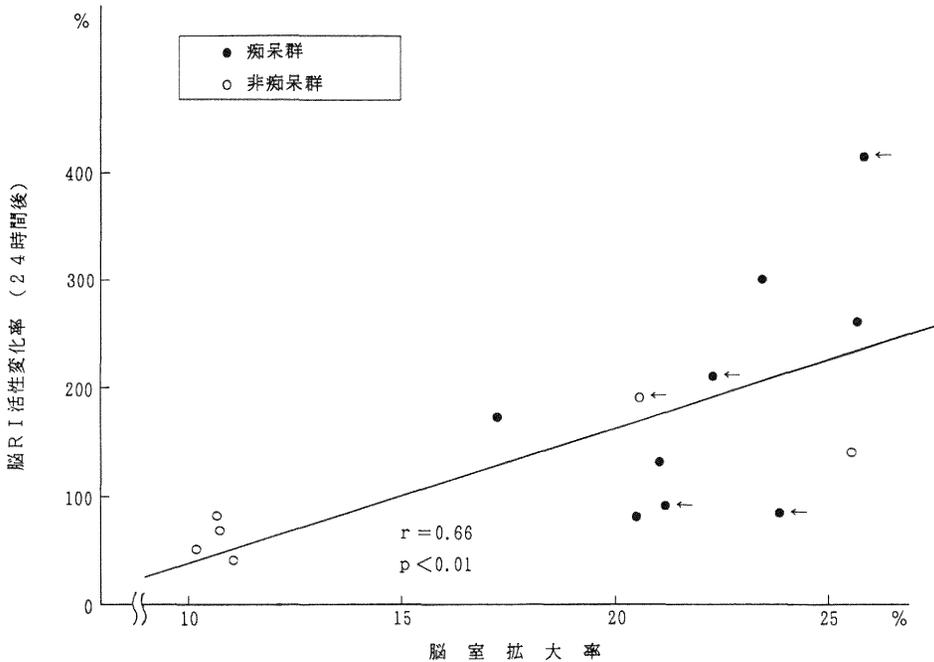
は、髄液採取後 MMT が 13 点から 19 点へと改善が認められた。

(5) 脳室拡大の程度と髄液循環異常との関係 (図 6)

脳室拡大率と脳 RI 活性変化率 (24 時間後) との間には正の相関が認められ、脳室が拡大しているものほど髄液循環が遅いという結果が得られた。ここで髄液採取後明らかな神経症状の軽減が認められた症例が 5 例いたが、いずれも脳室が拡大している例に限られていた。

IV. 考 察

Binswanger 病は脳の細小動脈硬化症を基盤とした広汎な白質病変を有し、CT 上 PVL を呈し、臨床的には痴呆、精神症状、仮性球麻痺、両側錐体路徴候、小刻み歩行や freezing などの歩行障害、失禁などを呈し進行性の経過をたどる疾患である。その経過は脳血管障害というよりは変性疾患に似る。中核を成す白質病変の成因については、脳動脈硬化病変を基盤とした慢性的虚血が重要であることは病理所見より明らかであるがその詳細は不明であり、虚血のみでは論ずることができないと思われる。脳血管透過性の異常による脳傷害物質の浸出の可能性も指摘されている。Alafuzoff ら⁹⁾ は、脳血管性痴呆患者脳において血管周囲性に血清蛋白が沈着していること、さらにはこの沈着物に抗原抗体複合体の存在を示唆する所見が得られていることからこの沈着物の形成に免疫機構が関与している可能性も指摘している。我々は以前、Binswanger 病患者群 17 名、皮質枝梗塞患者群 9 名、対照群 5 名において髄液・血清アルブミン比、さらには髄液・血清 IgG 比、IgG index について検討した。Binswanger 病群では髄液・血清アルブミン比、それに髄液・血清 IgG 比ともにはかの 2 群よりも有意に高値を呈した。IgG index では群間に差はなく、Binswanger 病脳では脳血管の透過性が亢進し髄液にアルブミンが漏出するものと推測した。このことが本症の白質変性の原因であると即断できないものの、白質変性の成因の 1 つとして考慮する必要があると思われる。白質病変のその他の成因について検討してみると、Binswanger 病では脳室拡大を示し NPH 様症状を呈する例が少なくなく、V-P shunt により諸症状に改善が認められる症例があることより Binswanger 病と NPH との類似性が強調される。今回の我々の検討でも痴呆群 9 例中 4 例 (いずれも白質病変が高度で Binswanger 病と言っていいもの) において明らかな髄液循環動態の異常が認められた。これは、髄液の循環それ自体の遅延ないしは吸収障害によるものと思われた。では、このような髄液



←: 髄液採取後 神経症状軽減

図 6 脳室拡大の程度と髄液循環異常との関係

循環吸収障害はどのような機序で起こって来るのであろうか。虚血性脳血管障害が髄液の循環、吸収障害をもたらす結果的に水頭症を引き起こすという実験的裏付けはまだ報告されていないが、野垣ら¹⁰⁾は脳梗塞後の経過中に髄液の吸収障害が出現し脳室拡大を示す例が多いと報告している。現在、髄液が脈絡叢で産生され脳室よりクモ膜下腔へと押し出されクモ膜顆粒から静脈系に吸収されてゆく機序が、髄液循環の main pathway と考えられている。一方、脳実質血管の血管周囲腔より血管内への直接の髄液吸収があると考えられ lesser pathway と呼ばれている。細動脈硬化に基づく脈絡叢の循環障害により、脈絡叢での髄液の産生障害さらには再吸収障害がもたらされる可能性が考えられる。Binswanger 病症例の RI cisternography で明らかな髄液循環遅延がありながら NPH のような持続的な脳室内への reflux が見られないのは、脈絡叢での髄液の再吸収障害の結果とも取れる。また、クモ膜下腔から静脈への髄液の吸収は脳脊髄液圧と静脈圧との較差に依存するとされているが^{11)~13)}、何らかの原因で静脈系のうっ血があればこの圧較差が小さくなり髄液の吸収障害が来うと思われ

る。さらにまた、細小動脈(白質部穿通枝)の高度硬化性変化とそれに伴う大脳白質のびまん性もしくは限局性の脳実質障害で髄液吸収域の減少が生じ、髄液吸収の lesser pathway の障害から水頭症をきたす可能性も考えられる¹⁴⁾¹⁵⁾。いずれにせよ堀川ら⁸⁾が指摘しているごとく、水頭症が生じ脳室拡大が強まれば、周辺の白質はそのために圧迫され血流はさらに低下して白質の変性萎縮に一層の拍車がかかり悪循環が成立するのであろう。

以上我々の検討より、Binswanger 病の一部の例において髄液循環吸収障害が確実に存在することが示唆された。この髄液循環吸収障害の機序は明らかではないが、Binswanger 病の中核を成す白質病変の発症機序の一部に重要な役割を果たしていると思われた。

本研究は、国立循環器病センター内科脳血管部門において行ったものである。

参 考 文 献

- 1) Olszewski, J.: Subcortical arteriosclerotic encephalopathy. World Neurol, 3: 359~375, 1962.
- 2) 赤井淳一郎: Encephalitis subcorticalis chronica

- progressiva. 神経内科, 5: 479~482, 1976.
- 3) Babikian, V. and Ropper, A.H.: Binswanger's disease: A review. Stroke, 18: 2~12, 1987.
 - 4) 朝長正徳: Progressive subcortical encephalopathy. 神経内科, 19: 551~559, 1983.
 - 5) 朝長正徳, 山之内博, 東儀英夫ら: 老年者にみられた Progressive subcortical vascular encephalopathy (Binswanger 型) の臨床病理学的検討. 脳卒中, 2: 49~54, 1980.
 - 6) 東儀英夫, 佐々木一裕, 千葉健一ら: 脳血管性痴呆. 日本臨床, 43: 140~147, 1985.
 - 7) 小山 見, 渥美哲至, 川上明男ら: 老年者の progressive subcortical vascular encephalopathy における脳血管透過性異常について. 脳卒中, 10: 364~368, 1988.
 - 8) 堀川 楊ら: 高齢者の歩行失行の一原因としての Binswanger 病. 新潟医学会雑誌, 102: 390~398, 1988.
 - 9) Alafuzoff, I., Adolfsson, R., Grundke-Iqbal, I. et al.: Perivascular deposits of serum proteins in cerebral cortex in vascular dementia. Acta Neuropathol, 66: 292~298, 1985.
 - 10) 野垣秀和, 楠 忠樹ら: 閉塞性脳血管障害の脳脊髄液循環動態. 脳外, 8: 141~145, 1980.
 - 11) 佐藤 修: 髄液の産生と吸収. 脳神経, 33: 911~926, 1981.
 - 12) Pappenheimer, J.R., Heisey, S.R., Jordan, E.F. and Downer, J.D.: Perfusion of the cerebral ventricular system in unanesthetized goats. Am. J. Physiol., 203: 763~774, 1962.
 - 13) Bering, E.A.Jr. and Sato, O.: Hydrocephalus: Changes in formation and absorption of cerebrospinal fluid within the cerebral ventricles. J. Neurosurg., 20: 1050~1063, 1963.
 - 14) Bowsher, D.: Pathway of absorption from the cerebrospinal fluid. An autoradiographic study in the cat. Anat Res, 128: 23~39, 1957.
 - 15) 中林才治, 鷗山 治ら: 脳血管障害に伴った正常圧水頭症の1症例. 脳神経, 36: 1077~1082, 1984.

司会 小山先生, どうもありがとうございました。では, 残りました時間を, 先程, 申し上げましたとおり, 全身各臓器の血管障害の共通点, あるいは相違点についてご議論頂ければと, 思います。その前に, 各演者の先

生方で, 何かご質問があればどうぞお話し下さい。

小川 まず岡田先生に教えて頂きたいのですが, 最初, 内頸動脈と外頸動脈が分岐する場合に, 総頸動脈から2つの血管が分かれる位置が高いものはかなり角度が広い。そういう症例が内膜肥厚が強い, あるいは狭窄を強く起すというお話をしておられたかと思います。実際に, 私共は400例ばかり内頸動脈を含めた頸部の解剖をやってきましたが, 今のような視点では見たことがありませんでした。大変よいご指摘を頂いて, これから何かできることがあるか考えてみたいと思います。実際には, 大変あそこは高いレベルだということや, 覗き上げるのが難しく, 頸椎の何番目あたりで分かれてるかということはなかなか分かりにくい場所です。その仕事はどういう方が報告されて, どういう検討を踏まえておられるのか, 引用文献なりを教えて頂ければありがたいと思います。もう1つは, 脳外科の先生方がよく angiography を撮られますので, その場合に頸部のことはよく見ておられると思います。今日は皆河先生がおられますので, 今の先生のようなご指摘について, ルーチンの検査のなかでどんな所感をお持ちか, 教えて頂きたい。この2点をお願いします。

司会 皆河先生, いかがでしょうか。

皆河 小川先生のご質問ですが, 分岐部はだいたい頸椎の3~4の間だと思います。血管撮影を行った場合にはその位置は確実に分かります。低いから動脈硬化がその部に少なく, 高いから多いというのは, 実際, 印象としてあまりありません。かなり血管撮影をやっておりますが, 少しでもそういった印象があればと思いましたが, 僕自身は分かりません。竹内先生, レオロジーの立場からいかがでしょうか。

司会 竹内先生, お願いします。

竹内 今, 皆河先生が言われたことに関して, 分岐の高い低いで動脈硬化の頻度がどうかということは分かりません。高いものは分岐角度がもし広いということが事実であれば, bifurcation の outerwall の側に血流の乱れが起る確率は高くなりますので, 理論的には動脈硬化が起り易いということは言えると思います。

司会 ありがとうございます。もう1つ, 文献上のお話ですが, 動脈硬化が原因となって起る四肢の閉塞障害に関して, 丹念に調べた方がいます。下肢は動脈硬化で血管が詰まって切断をするという例が少なくないわけですが, 上肢でそういうことが起りません。これが何故なのかという点に疑問をもって徹底的に調べています。その結果, 血管の太さ, 壁の厚さ, 分岐の数など, 何を

比較しても上肢と下肢で差がなかったそうですが、唯一違っていた点が分岐の平均角度だったそうです。下肢の方が角度が大きく、直角に近いということから、同じような結論をその方も出していました。他に個々の講師の先生に対するご質問がございましたら、お願いします。

竹内 神経内科の先生にちょっとお聞きしたいのですが、先程、髄液を抜いて症状が良くなった方が5例ほどあると言われたのですが、結果的には手術的な治療をされたのでしょうか。それともそのままみられているのでしょうか。

小山 1例のみ手術的治療(V-P shunt)施行致しました。ただ、この症例は手術後腹膜炎を併発してしまったこともあり、我々が期待した結果は得られませんでした。他の例は薬物療法のみで様子みました。

司会 ありがとうございます。まだご質問あるかと思いますが、残り時間も少ないようですので今日の本題の議論を少しさせて頂きたいと思います。今日、いろいろお話し頂いた血管障害には、血管壁そのものの障害とそれによって起る各臓器の障害と、両方お話がございましたが、主に血管壁そのものがなぜ壊れてゆくのかという点に絞って、いろいろ議論したいと思います。血管障害が起るにはいろいろな危険因子が作用いたします。糖尿病、高血圧、それから高脂血症などがありますが、それが全身各臓器でどのような関わりをもっているのか、お尋ねいたします。まず、各臓器によって形態的にどう違うのか、少し整理しておきたいと思うのですが、脳血管壁そのものは形態的にどんな変化が起るのでしょうか。例えばBinswanger病が起る際、血管にはどんな変化が起っているのでしょうか、あるいは眼科ではいかがでしょうか。私が最初にスライドでお示した動脈硬化巣は、心臓の冠血管、手足など、わりと太い血管の断面であったわけですが、脳、眼、腎臓など細い血管ではどんな変化が起っているのでしょうか。

上野 今回の検討では腎生検組織の標本を用いましたので、動脈といいますがそれ程太い動脈ではないわけで、せいぜい arcuate artery くらいのレベルでそれ以上の renal artery などは分かりません。血管障害は腎臓においては microangiopathy が主体であるということはよく知られていますが、特に糸球体の輸出入動脈の両方の硝子化、つまり輸入だけではなく輸出がやられるということがよく知られています。腎生検で得られた輸出入ではないところの細小血管の関与はどうか、それから small artery ないしは artery のレベルがどういうふうに糸球体の硬化度に影響しているかというのは

よく分かってないところです。病理の標本や剖検例の中で糸球体の nodular 病変という糖尿病に特徴的な所見が認められますが、これに、血管の走行がやはり関係しているのではないかと言われてきております。単なるびまん性病変だけではなく、結節性病変のできる発生メカニズムに関して、最近では、mesangiolysis の変化が初期に起って、それが固まって糸球体硬化、つまり nodular 病変ができるのではないかとこの仮説があります。しかし私自身が顕微鏡で見ますと、nodular 病変は、血管病変が非常に軽い場合でも見られることがあります。ほとんどの糸球体はごく軽度のメサンギウムの増殖ですが、たった1個だけ nodular 病変が認められることもあります。罹病期間がかなり長くなっても非常に軽い変化を示す人もいます。それから、最近注目されていることですが、ごく初期に蛋白尿陰性で、microalbuminuria という状態の症例で腎生検をした報告がありますが、それを見ますと、糸球体の基底膜の肥厚よりもメサンギウム領域の増殖が先にくるというようなことが分かってきています。基底膜の肥厚は後で起り、血管病変、つまり arteriole の変化の方が先に見られるということではないかと思えます。ただ、hyalinosis も最初は内皮下の硝子様物質の沈着から徐々に壁の方に進んでゆくということが言われていますが、その辺の発生の機序についてはまだわかっておりません。

司会 ありがとうございます。小川先生、何かコメントを頂けないでしょうか。全身各臓器で形態の違いのようなものがあるのでしょうか。

小川 いろいろな臓器でいろいろな動脈硬化があると思いますが、今日の議論は例えば糖尿病に絞ってということでしょうか。

司会 それでも結構ですが、たとえば内皮下に脂質の沈着があるか否か、血管のどこが肥厚しているのか、などということです。

小川 もうひとつ実は岡田先生にお聞きして教えて頂きたいと思ったのですが、それをまずお願い申し上げます。先程、最初の方のスライドで、マクロファージが内膜の所に出てきていろいろなものを取り込み、最後に食べきれなくなってパンクするというお話と、もう1つは平滑筋細胞がコレステロールを取り込む貪食能をもってくるというお話を承りました。私は今までそのような概念を全く持たなかったものですから、今日は大変、頭を洗われるような思いがいたしました。いろいろな臓器の所見については、糖尿病性腎症の症例も3例ぐらい剖検もさせて頂いたのですが、その上で系統的に検索してお

りませんし、糖尿病性の triopathy が認められる症例もありましたが、たまたま眼圧をとっておりませんでした。

司会 ありがとうございます。今の件で、小野先生、いかがでしょうか。

小野 平滑筋細胞がスカベンジャーレセプターを持つようになっているとかいうことは明確にはされていません。僕は病理ではないのでよく分かりませんが、要するに、平滑筋細胞に対する抗体、あるいはスカベンジャーレセプターに対するモノクローナル抗体とかいろいろなものを使って、動脈硬化の中期以降を染めると、確かにコレステロールが溜まって、しかも平滑筋細胞として認定できる細胞も出てくるということですが、その機構についてはよく分かりません。ただ少なくとも、初期の病像というのはやはりマクロファージ系の細胞が関与しているだろうというのが通説だと思います。

司会 ありがとうございます。先程から申し上げている危険因子という意味では、糖尿病が一番だと思います。小川先生にもご指摘戴きましたとおり、血管障害といっても何に的を絞るのかということで話が変りますが、最近いろいろな文献を拝見しますと、糖尿病を原因として起こった動脈硬化も、それ以外の原因で起こった動脈硬化も形態的にはなんら差がないようです。主に臨床の先生方にお聞きしたいと思いますが、糖尿病があると全身のいろいろな臓器が壊れるわけですが、私の印象では糖尿病だけがあっても必ずしも血管障害はすぐには起きてこない。そこにコレステロールが高いとか、血圧が高いとか、他の危険因子が被ってくると起りやすいように思います。臨床的にはどうでしょうか。たとえば、コレステロールが高くなくても起るのか、高ければどういふ脂質が高いと起り易いのでしょうか。眼科ではどうでしょうか。

川野 糖尿病の実験動物などを見ますと、高血糖だけでいわゆる retinopathy をつくるのは非常に困難である、という結果が出ております。犬でガラクトース食を非常に長い年月、投与していった例で唯一実験的な網膜症をつくっていますが、それ以外ではできておりません。これから見ますと、高血糖だけで果たして retinopathy ができるかという、かなり否定的だろうと思います。それ以外の因子は何かという話になりますが、どういった脂質が、というご質問に対しては、お答えする材料がございません。

司会 基本的にはやはり高脂血症があるのでしょうか。あるいは高血圧症がある場合の方が多いのでしょうか。

川野 臨床的にはもちろん、頻度は非常に高いと思います。

司会 高脂血症の方が？

川野 高脂血症も高血圧症も高いと思います。

司会 分かりました。腎臓ではいかがでしょうか。

上野 先程のメカニズムについて、最近注目されつつあるのは、LDL レセプターがメサングウム細胞にあるということです。それについては最近かなり積極的な研究がなされつつあるところですが、まだはっきりとどの程度関与しているかはよく分っていません。臨床的にはもちろん高脂血症がある、あるいは振り返ってみて高かったという症例は、やはり、糖尿病腎症で腎不全に至る例に多いのではないかという印象をもっております。どういふ脂質が関与しているかとかいうことは分かりませんが、高血圧は蛋白尿が顕性化してきますと徐々に出てきます。蛋白尿が出た瞬間でもやはり若干高い症例がほとんどで、かなり多いと言われてます。

司会 それから脳血管障害に関して、皆河先生と小山先生のお話には糖尿病という言葉が出てきませんでした。あまり関係ないのでしょうか。

皆河 脳梗塞に関しては、リスクファクターの1つです。糖尿病、高血圧もそうですし、高コレステロール血症もリスクファクターには入っていませんが、臨床上ではかなりの患者さんが持っております。

司会 小山先生お願いします。

小山 脳血管障害のリスクファクターとしては、高血圧、高脂血症、糖尿病、心疾患（特に心房細動）が挙げられますが、最も重要なのは、高血圧です。糖尿病に関しては、私自身の経験では、高血圧ほどの脳血管障害との強い関連はないようにも思いますが、脳血栓症の発症において糖尿病群は非糖尿病群に比して（他のリスクファクターを補正しても）2倍以上の頻度であったという報告もあり、やはり脳血管障害の予防のために糖尿病の適切な管理は重要なのだと思います。

司会 はい、分かりました。現在、コレステロール、中性脂肪、 β -リポ蛋白、アポリポ蛋白などいろいろなものが日常検査として測定されています。ただ、どれ1つを取っても、印象としては確かに病気になる人は高いように感じますが、統計的に調べてみますと血管障害を起こす人と起こさない人で、あまり検査値に差が出てきません。これからは、もう少し、脂質という立場から、血管障害を診断する、あるいは予測するための検査を見なおしていかなければならないと思っています。小野先生、変性した LDL に関して、たとえば糖尿病との関係と

か、あるいはどの辺をこれから注目していけばよろしいのか、お教え下さい。

小野 大変難しい問題だと思います。結局、マクロファージやスカベンジャーレセプターなどに認識されているというのは、培養細胞による実験結果が主で、実際われわれの体で、たとえば modified LDL がどの位できているか、中程度の動脈硬化に関して言えば、インティーマに少なくとも modified LDL が証明されなくてはいけないことになります。というのは、人工的にわれわれが modified LDL を作って血中に入れても、それは決して内膜には入らないし、すごい turn over で壊されてしまうわけです。ですから、インティーマで、どの位 modified LDL が産生されているのかとかそういうことが直接的に測れないと、なかなか実際の病態には結びつかないのではないかと思いますね。何か測定法を工夫しなければいけません、acetyl LDL という1つの candidate をメルクマールとしていろいろなことがやられています。その他に、lipid peroxidation での変性 LDL とか、いろいろなタイプが実際あり得て、それぞれにレセプターが関与している可能性があります。たとえばマクロファージに関して言えば、スカベンジャーレセプターがメインルートではあるでしょうけれども、それだけで foam cell の形成を説明するという事は現在難しいのではないかと思います。インティーマにどうやってマクロファージが入り込むのか。酸化 LDL がインティーマの奥深く、何らかの形で生じた時に入って来るのか。どっちが先なのか。それから、どうして原因で酸化 LDL, modified LDL がインティーマの奥深く作られるのかという機構が分らなければならないと感じています。実際、外から入れたものに関しては、turn over してしまっ、溜らないんです。インティーマには到達できないんです。ですから、中で何かが起っている。恐らく、酸性ムコ多糖体の代謝異常がたとえばインティーマで起こって、それが LDL を引きつける。というのは、たとえば LDL を測定する時にデキストラン サルフェートの沈澱物を作ったりするのと同じように、血管壁にも酸性ムコ多糖体の代謝の変化が起り、それで LDL が引きつけられてその一部が modified されるのではないかというのが、われわれ生化学での一般的な speculation です。実際、どうして酸性ムコ多糖体が増えたのかという chemical な物質の同定というのはまだできないと思います。

司会 ありがとうございます。最後に、全身の各臓器の血管に共通した構造物を考えますと、内皮細胞だと

いうことになります。血管の形・構造が臓器、部位により違っていても、内皮細胞だけは共通して存在しているわけです。結局、内皮細胞の機能がどこでどういうふうに変化するのかがどの臓器にとっても大きな問題になると思うのです。ある先生は透過度の亢進という表現をなさいましたし、私は必ず応力という言葉を使わせて頂きましたが、今日、内皮細胞の培養実験等をお示し下さいました皆河先生、いかがでしょうか。内皮細胞が正常のコントロールから外れる最初の時点では、どういうことが起っているのでしょうか。

小野 先生がおっしゃったことを僕も皆河先生にお聞きしたいと思ったのですが、透過度の亢進というのは要するに、内皮細胞の junction の隙間が開くというイメージなのか、それともパイノサイトーシスのようなものが亢進してアルブミンが抜けてしまうということなのか、お聞きしたいと思います。

皆河 最初の initiation というのは分りません。恐らく、いろいろなものが刺激になって膜の変化が起るものだと思います。透過性に関しましては、電顕的な実験では、junction はほとんど開かないだろうと言われてます。後になってくると vesicle が増えてきますが、それ以前に、内因性アルブミンなどを染めた場合、すでに脳内にアルブミンが漏れているわけです。アルブミンが漏れる機序というのはよく分りませんが、junction ではないのはまず間違いないと思いますし、vesicle の可能性も低いと思います。何らかの形で排出されるものと思いますが、その機構についてはちょっと分りません。先程お示ししましたが、虚血の時にエネルギーというものもおかしいですが、エネルギー dependent なものではないかと考えております。

司会 脳とそれ以外の臓器で内皮細胞の配列の違いを考えてみますと、脳は tight junction, つまり内皮細胞自身が固くつながって隙間がない。昔から言われている血液-脳関門というのは、このことかもしれません。他の臓器では、固くつながっている場合もあれば、離れている場合もあっていろいろです。そんなことを総合して推測しますと、内皮細胞自身がかなり自由に動いて、空隙を開けたり閉めたり、という窓の役をしているのではないかということが想像されます。腎臓では、podocyte がダイナミックに動いて尿量を調節しているというお話をうかがったことがあります。それと似たようなことが、脳を除く全身の血管の内皮細胞に起っているのではないかという気もいたします。最初に申し上げた、コレステロールがどこからどこを通って内皮細胞下に行くのか、

マクロファージがどこを通過して集まるのかがよく分らないわけですが、このようなメカニズムが関与しているかもしれません。皆河先生、透過度の亢進が起るその原因は何でしょうか。たとえば、先程の眼底血管でのお話では、糖尿病で浸透圧が変わってということでしたが、そういうことなのでしょうか。

皆河 分りません。

司会 恐らく、その辺が重要なポイントで、糖尿病などで浸透圧が変わって内皮細胞の調子が乱れるのかもしれない。あるいは、冒頭に申し上げたように、血管内に渦巻きができますと、局所的に酸素が足りないところができ、内皮細胞自身が虚血になって透過度が亢進して、

その後の破綻が起ってくるということも想像されます。そろそろ時間でございます。血管障害は全身に起りますし、つきつめて考えますと、血管障害を原因として起るような病気が非常に多く、われわれにとって重大な病態であると思ひ本日取り上げたわけでございます。予防について議論するには至りませんでした。いま急速にこの分野の研究が進歩しておりますので、できれば、数年後にまたこのような機会を設けて、もう少し本態に迫った議論と予防の可能性を探ってみたいと思ひます。時間ですので、今日はこれで終りにいたします。どうぞご協力、ありがとうございました。