

平成 28 年度研究報告書

研究代表者

所属 島根大学医学部 内科学講座 内科学第三

氏名 山口修平

1. 研究テーマ

脳卒中と認知機能障害の危険因子および予防に関する研究

2. 研究者氏名

山口修平、小黒浩明、小野田慶一、三瀧真悟、安部哲史、高吉宏幸、食見花子、長井 篤

研究内容

血清脂質と脳微小出血の関連について

はじめに

脳微小出血 (cerebral microbleeds: CMB) は MRI の T2*強調画像で検出される無症候性病変の一つで、細小動脈からの血液漏出によるヘモジデリンの沈着を反映している。脳深部に認められるタイプ (深部型) と脳皮質下に出現するタイプ (脳葉型) があり、前者は脳細動脈の硝子変性、後者はアミロイド血管症がその原因であるとされる¹。CMB は脳卒中患者に高頻度で認められ、脳出血や脳梗塞の再発の危険因子であることが報告されている²。さらに CMB は健常者にも約 5% の頻度で認められることが知られており、やはり将来の脳卒中の強い危険因子であるとされる³。したがって健常者であっても CMB は重要な疾患予知マーカーであり、その存在の有無の検討は重要であると考えられる。

最近、血清脂質分画と脳出血の関連が議論させているが、CMB との関連についても重要な情報を与えてくれる可能性がある。しかしこの関連についてまだ十分な検討はなされていない。これまで総コレステロールの低下、中性脂肪の低下、あるいは HDL コレステロールの増加がそれぞれ CMB の危険因子であるとする報告がなされている^{4, 5}。しかしそれぞれの報告で脂質分画の CMB に対する影響は一致していない。さらにこれらの報告はすべて欧米のもので、CMB の人種差を考慮するとアジア人での検討が必要であると考えられる。本研究では、日本人の脳ドックコホートにおける CMB と血清脂質分画の関係について検討をおこなった。

対象

2000年1月から2015年5月の間にヘルスサイエンスセンター島根の脳ドックを受診した4,454名を対象とした。その中から、脳卒中や認知症を含め神経疾患あるいは精神疾患の既往がないこと、神経学的診察により異常を認めないこと、そして研究参加への文書同意が得られたことの条件を満たした4,024人（男性2,193人、女性1,831人）を抽出した。対象者の年齢は27歳から95歳まで、平均61.6歳（SD = 10.1）である。全ての参加者において、身体的診察、血液検査、神経心理学的検査、およびMRI検査を行った。

対象者の背景

対象者の情報としては、年齢、性別、2型糖尿病の有無（空腹時血糖140mg/dl以上、HbA1c 6.5%以上、または2型糖尿病の治療歴で判定）、高血圧症の有無（降圧薬の服用、収縮期血圧140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上で判定）、脂質異常症の有無（LDLコレステロール140mg/dl以上、中性脂肪150mg/dl以上、HDLコレステロール40mg/dl以下、または脂質異常症の治療歴の有無で判定）、喫煙歴（喫煙指数が200を超える者）、飲酒歴（一日消費量が58ml以上）を含めた。

MRI検査

MRI画像は1.5T（シーメンス社製）を使用し、T1強調画像（TR = 2500ms, TE = 3.9 ms）、T2強調画像（TR = 4500 ms, TE = 86 ms）、FLAIR画像（TR = 8000 ms, TE = 92 ms）、T2*強調画像（TR = 670ms, TE = 25 ms）を7mmのスライス幅で水平断撮像した。CMBはT2*強調画像で直径2-10mmの均一な低信号部位として定義した。CMBの出現部位に応じて三つのパターンに分類した。脳葉型CMB（皮質あるいは皮質下に主に出現するタイプ）、深部型CMB（基底核、視床、脳梁、内包、小脳、脳幹に主に出現するタイプ）、そして全般型CMB（上記二つの混合タイプ）である。また虚血性無症候性脳病変として、無症候性脳梗塞、脳室周囲高信号域、深部白質病変を、それぞれ独立してFazekasらの分類に従い分類した。脳室周囲高信号域は3度以上、深部白質病変は2度以上をそれぞれ異常と判定した。

統計学的解析はStudent-t testまたはFisher's exact testを用いてCMBの有無およびタイプ間の比較を行った。血清脂質に関してはそれぞれの分画を四分位に分けて比較を行った。そしてロジスティック回帰分析により脂質分画毎のCMBに対する影響を検討した。統計解析にはSPSS(version 22)を用い、有意レベルを $p < 0.05$ とした。

結果

CMBは4,024人中164人（4.1%）に認められた。このうち脳葉型CMBは20.1%、深部型CMBは55.5%で、残りが全般型であった。表1にCMBのタイプ別の背景因子を示す。CMBの出現部位に関係なく年齢はCMBがある人は有意に高齢であった。また収縮期および拡張期血圧の高値が深部型CMBの出現と関連していた。総コレステロール値およびHDLコレステロールは深部型CMB群でCMBなし群に比して有意に低値であった。一方、脳葉型CMB群はいずれ

の脂質分画とも関連性は認められなかった。スタチン製剤の使用と CMB の有無あるいは出現部位と関連は認めなかった。

次に、脂質分画と CMB の関連について他の因子の影響を除くためロジスティック回帰分析を行った。表 2 に示すように、年齢、収縮期血圧、BMI を統制した後も、総コレステロール値と HDL コレステロール値の低下が深部型 CMB の出現と関連していた。コレステロール値の四分位でみると、総コレステロールの最も低い群は高い群に比し 2.28 倍、HDL コレステロールでは低い群が 1.93 倍、深部型 CMB の出現リスクが増加した。一方、中性脂肪および LDL コレステロールはいずれの CMB 群とも関連性を認めなかった。

表 3 は無症候性脳病変と CMB の関連について示している。交絡因子を統制した後も、無症候性脳梗塞および脳室周囲高信号域は CMB の出現と関連しており、なかでも深部型 CMB の出現と強い関連性を認めた。一方、深部白質病変も CMB の出現と関連していたが、脳葉型 CMB との関連性を認めた。

考察

今回の研究では総コレステロール値および HDL コレステロール値が深部型 CMB の出現と関連性を認めた。もっとも低いコレステロール値を有する群は、年齢、血圧等の交絡因子を調整しても、深部型 CMB と関連性を認めた。この報告は健常者におけるコレステロールと CMB の関連に関するアジアでの最初の報告である。

既に低コレステロールと CMB の関連性についてはいくつかの研究がある。Framingham heart study では総コレステロール値は脳葉型 CMB のリスクになる事が報告されており、Rotterdam study でも同様の結果が報告されている^{6, 7}。しかし今回の研究では低コレステロール値は脳葉型 CMB ではなく深部型 CMB と関連を示した。この相違の原因として、アジアと欧米での CMB の出現分布の違いが考えられる。欧米では脳葉型 CMB は深部型 CMB の頻度の 1.5~2 倍とされ、アジアと明らかな人種差が認められる。脳葉型 CMB の主な原因であるアミロイド血管症は日本を含む東アジアでは少ないとされ⁸、今回の研究でも脳葉型 CMB が低頻度であった理由と考えられる。

今回の研究は低コレステロール値が細動脈硬化と関連するという見解を支持している。コレステロール低下は脳内細動脈の血管平滑筋の変性および血管内皮細胞の機能低下を来すとされている⁹。さらに今回の研究では HDL コレステロール値も深部型 CMB の出現と関連していた。詳細な機序は不明であるが、HDL コレステロールには酸化ストレスの抑制や血管炎症を抑制する作用が知られており、その低下は内皮機能の低下や障害の進行を招く可能性が考えられる。深部型 CMB の要因とされる小血管病では内皮細胞の炎症が強く関わっていることも報告されている¹⁰。

無症候性脳病変と CMB の関連性については、今回の研究では無症候性脳梗塞と脳室周囲

高信号域が深部型 CMB 群で頻度が高いことが示された。これらは脳小血管病という共通の基盤を有していることから、この結果は十分に説明可能と考えられる。一方、深部白質病変に関しては、脳葉型 CMB との合併が多いという結果であった。深部白質病変に関してはいくつかの病理学的基盤が示されているが、主として小血管病に基づく慢性虚血が関与するとされる¹¹。今回の結果の説明として、アミロイド血管症により小血管の狭窄、閉塞あるいは弾性の低下などをきたすことが知られており、これらの機序が関与した可能性が考えられる。従って、CMB の出現部位すなわちその出現機序により無症候性虚血性変化と CMB の関連性は異なることが推定される。

まとめ

今回の結果から血清総コレステロールおよび HDL コレステロールの低下が深部型 CMB と関連する事が示された。この結果は今後さらに大規模な研究で実証される必要がある。さらに脂質と CMB の関連についての詳細なメカニズムについても解明が必要であると考えられる。

表 1 : 脳微小出血(CMB)の有無と出現部位別にみた対象者の背景

	No CMBs (N=3,860)	Any CMBs (N=164)	Lobar CMBs (N=33)	Deep CMBs (N=91)
Age, year	61.3 (10.0)	69.7 (7.2)*	69.2 (7.8)*	69.3 (7.5)*
Men, %	54.1	62.3	51.5	63.7
Education length, year	12.9 (4.5)	12.4	11.7 (2.6)	12.3 (2.6)
Body mass index	23.1 (3.0)	23.6 (3.0)*	22.8 (2.8)	23.9 (3.1)*
Current smoking, %	14.7	9.8	3.0*	11.0
Current drinking, %	20.4	18.9	9.1	25.3
Hypertension, %	30.3	59.1*	30.3	69.2*
Systolic BP, mmHg	128.2 (17.8)	134.1 (17.5)*	133.5 (18.1)	133.3 (17.4)*
Diastolic BP, mmHg	73.1 (11.1)	76.0 (10.0)*	75.5 (9.5)	75.7 (10.4)*
Diabetes Mellitus, %	9.6	11.0	12.1	14.3
Fasting plasma glucose, mg/dL	103.1 (23.2)	103.8 (18.3)	101.0 (16.1)	105.4 (20.6)
Hyperlipidemia, %	46.8	40.9	42.4	35.2
Total cholesterol, mg/dL	210.7 (44.0)	205.0 (30.3)	207.6 (31.1)	200.6 (29.6)*
HDL cholesterol, mg/dL	62.7 (16.1)	58.7 (15.3)*	60.2 (16.2)	57.5 (14.2)*
LDL cholesterol, mg/dL	122.8 (30.2)	121.7 (30.0)	122.3 (31.3)	119.4 (28.8)
Triglyceride, mg/dL	117.1 (72.4)	111.2 (55.4)	109.6 (68.2)	108.2 (49.0)
Statin use, %	12.7	14.0	18.2	11.0
Cortical infarction, %	1.2	3.0	3.0	1.1
Subcortical infarction, %	7.1	37.8*	24.2*	44.0*
Periventricular hyperintensities, %	3.2	17.1*	9.1	18.7*
White matter hyperintensities, %	6.2	34.1*	39.4*	35.2*

Values are mean (SD) for continuous variables and n (%) for categorical variables.

*p<0.05 compared with the no CMBs group.

表 2 : 血清脂質レベルと CMB の有無および部位との関連

	mg/dL	All participants		Any CMBs ⁺		Lobar CMBs ⁺⁺		Deep CMBs ⁺	
		n	n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)	n	OR (95% CI)	
Total cholesterol									
Quartile 1	169.0 (14.8)	999	45	1.61 (0.94-2.77)	9	2.61 (0.69-9.80)	28	2.28 (1.05-4.93)*	
Quartile 2	199.2 (6.4)	1050	47	1.82 (1.07-3.10)*	8	2.29 (0.60-8.69)	31	2.73 (1.28-5.83)*	
Quartile 3	220.6 (6.8)	1021	51	2.33 (1.28-3.94)*	13	4.14 (1.17-14.6)*	23	2.40 (1.10-5.27)*	
Quartile 4	255.7 (59.9)	954	21	1.00 (ref)	3	1.00 (ref)	9	1.00 (ref)	
HDL cholesterol									
Quartile 1	44.7 (5.0)	1040	60	1.71 (1.06-2.74)*	11	1.48 (0.59-3.72)	36	1.92 (1.02-3.63)*	
Quartile 2	56.0 (2.5)	976	40	1.23 (0.76-2.08)	8	1.01 (0.41-2.95)	19	1.11 (0.55-2.24)	
Quartile 3	65.7 (3.1)	1013	34	1.08 (0.64-1.78)	6	0.79 (0.27-2.28)	21	1.27 (0.64-2.52)	
Quartile 4	84.2 (12.0)	995	30	1.00 (ref)	8	1.00 (ref)	15	1.00 (ref)	
LDL cholesterol									
Quartile 1	85.6 (14.4)	1011	36	0.74 (0.46-1.20)	8	0.68 (0.26-1.76)	21	0.95 (0.49-1.85)	
Quartile 2	112.6 (5.5)	1010	52	1.01 (0.68-1.67)	8	0.67 (0.26-1.72)	30	1.35 (0.72-2.51)	
Quartile 3	132.0 (5.7)	1000	38	0.88 (0.55-1.40)	7	0.63 (0.24-1.68)	23	1.18 (0.62-2.25)	
Quartile 4	161.5 (17.1)	1003	38	1.00 (ref)	10	1.00 (ref)	17	1.00 (ref)	
Triglyceride									
Quartile 1	57.4 (10.5)	996	40	1.17 (0.72-1.89)	6	1.28 (0.36-4.58)	26	1.49 (0.81-2.74)	
Quartile 2	85.4 (7.5)	1009	45	1.12 (0.71-1.77)	11	2.20 (0.69-6.92)	23	1.06 (0.58-1.96)	

Quartile 3	116.0 (11.1)	1012	41	0.88 (0.56-1.41)	12	2.41 (0.77-7.53)	20	0.74 (0.39-1.39)
Quartile 4	208.1 (86.5)	1007	38	1.00 (ref)	4	1.00 (ref)	22	1.00 (ref)

⁺Models are adjusted for age, hypertension, and BMI. ⁺⁺ Models are adjusted for age, and current smoking. *p<0.05

表 3 : 無症候性脳病変と CMB の有無および部位との関連

Table 3 Association between silent brain lesions and the presence of cerebral microbleeds (CMBs)

	Any CMBs (N = 164) ⁺	Lobar CMBs (N = 33) ⁺⁺	Deep CMBs (N = 91) ⁺⁺⁺
Subcortical infarcts (yes vs no)	4.35 (3.02-6.25)*	2.66 (1.14-6.23)*	5.57 (3.46-8.79)*
PVH (yes vs no)	3.39 (2.12-5.42)*	1.67 (0.49-5.63)	3.72 (2.07-6.71)*
WMH (yes vs no)	3.91 (2.64-5.70)*	5.83 (2.67-12.72)*	4.01 (2.49-6.67)*

⁺Models are adjusted for age, hypertension, BMI, and HDLC. ⁺⁺ Models are adjusted for age, and current smoking. ⁺⁺⁺ Models are adjusted for age, hypertension, BMI, TC, and HDLC.

*p<0.05

文献

1. Fazekas F, Kleinert R, Roob G, Kleinert G, Kapeller P, Schmidt R, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted mr images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: Evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1999;20:637-642
2. Wardlaw JM, Lewis SC, Keir SL, Dennis MS, Shenkin S. Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions. *Stroke*. 2006;37:2633-2636
3. Bokura H, Saika R, Yamaguchi T, Nagai A, Oguro H, Kobayashi S, et al. Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke*. 2011;42:1867-1871
4. Ding J, Sigurdsson S, Garcia M, Phillips CL, Eiriksdottir G, Gudnason V, et al. Risk factors associated with incident cerebral microbleeds according to location in older people: The age, gene/environment susceptibility (AGES)-Reykjavik study. *JAMA Neurol*. 2015;72:682-688
5. Lee SH, Bae HJ, Yoon BW, Kim H, Kim DE, Roh JK. Low concentration of serum total cholesterol is associated with multifocal signal loss lesions on gradient-echo magnetic resonance imaging: Analysis of risk factors for multifocal signal loss lesions. *Stroke*. 2002;33:2845-2849
6. Romero JR, Preis SR, Beiser A, DeCarli C, Viswanathan A, Martinez-Ramirez S, et al. Risk factors, stroke prevention treatments, and prevalence of cerebral microbleeds in the Framingham heart study. *Stroke*. 2014;45:1492-1494
7. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Niessen WJ, Hofman A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: The Rotterdam scan study. *Neurology*. 2008;70:1208-1214
8. Chen YW, Lee MJ, Smith EE. Cerebral amyloid angiopathy in east and west. *Int J Stroke*. 2010;5:403-411
9. Reed DM. The paradox of high risk of stroke in populations with low risk of coronary heart disease. *Am J Epidemiol*. 1990;131:579-588
10. Rouhl RP, Damoiseaux JG, Lodder J, Theunissen RO, Knottnerus IL, Staals J, et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33:1800-1806
11. Smith EE, Greenberg SM. Beta-amyloid, blood vessels, and brain function. *Stroke*.

2009:40:2601-2606