

Title	Endothelin-1 in Cerebrospinal Fluid in Elderly Patients with Hypertention and Dementia
Author(s)	中島, 正好
Citation	大阪大学, 1998, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/40933
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 大阪大学の博士論文について をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	中 島 正 好
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学位記番号	第 1 3 5 0 7 号
学位授与年月日	平成 10 年 1 月 7 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	Endothelin-1 in Cerebrospinal Fluid in Elderly Patients with Hypertension and Dementia (高血圧および痴呆老年者における脳脊髄液中エンドセリン-1 の検討)
論文審査委員	(主査) 教授 荻原 俊男 (副査) 教授 網野 信行 教授 武田 雅俊

論 文 内 容 の 要 旨

(目的)

エンドセリン-1 (ET-1) は大動脈血管内皮細胞より単離された血管作動性ペプチドである。そのレセプターは広く臓器に分布し、強力な血管収縮作用より、血圧調整に重要な役割を有すると推察されている。また、ET-1 は脳脊髄液中にも存在し、ラットの脳室内に ET-1 を投与すると有意の血圧上昇を認め、同様に犬においては脳血管の攣縮を引き起こすことが報告されている。これらの事実より脳脊髄中の ET-1 は脳内ペプチドとして全身の血圧調整や脳内の血流に関与していると考えられる。今回我々は、老年者において脳脊髄液中の ET-1 濃度と血圧および脳血管性痴呆との関係につき検討した。

(方法)

- 1) 対象は背部痛、頸部痛などのため、脊髄造影を必要とした32例の高齢者(男性12例、女性20例、平均年齢79±8歳)で、造影剤注入前に脳脊髄液を採取し ET-1 をラジオイムノアッセイにて測定した。また静脈血サンプルの血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度、血清アドレナリン、ノルアドレナリン、ET-1、アルブミン値および各種電解質濃度を測定した。
- 2) 対象例の早朝臥位血圧を測定した。また対象例の知的機能は Mini-Mental Score (MMS) にて評価した。
- 3) 対象例の血圧により正常血圧群(血圧140 mmHg/90 mmHg 未満) 23例(男性9例、女性14例)、境界域高血圧群(収縮期血圧140-159 mmHg かつ、または拡張期血圧90-94 mmHg) 4例(男性1例、女性3例)、高血圧群(収縮期血圧160 mmHg 以上かつ、または拡張期血圧95 mmHg 以上) 5例(男性2例、女性3例)の3群に分類した。
- 4) また MMS 得点により高度痴呆群(MMS10点以下) 6例(男性3例、女性3例)、軽度痴呆群(MMS11-20点) 14例(男性3例、女性11例)、非痴呆群(MMS21-30点) 12例、(男性6例、女性6例)の3群に分類した。
- 5) 統計処理は、2群比較には two-way ANOVA を用い、2変数間の相関は Spearman の順位相関回帰により行った。

(結果)

- 1) MMS は正常血圧群に比し高血圧群において有意 ($p < .05$) の低値を示し、MMS と収縮期および拡張期血圧間には有意 ($p < .05$) の負相関を認めた。
- 2) 脳脊髄液中 ET-1 濃度は、正常血圧群、境界域高血圧群に比し高血圧群において有意 ($p < .05$) の高値を示し、脳脊髄液中 ET-1 濃度と収縮期および拡張期血圧間に有意 ($p < .05$) の正相関を認めた。
- 3) 脳脊髄液中 ET-1 濃度は高度痴呆群、軽度痴呆群において非痴呆群よりも有意 ($p < .05$) の高値を示し MMS との間に有意 ($p < .01$) の負相関を認めた。
- 4) 血漿 ET-1 濃度は正常血圧群に比し高血圧群において有意 ($p < .05$) の高値を示し、血漿 ET-1 濃度と収縮期、拡張期血圧間に有意 ($p < .05$) の正相関を認めた。
- 5) 血漿 ET-1 濃度は知的機能 3 群間で有意差を認めなかった。
- 6) 全体群において、脳脊髄液中 ET-1 濃度と血漿 ET-1 濃度間には有意 ($p < .05$) の正相関を認めたが ET-1 濃度は脳脊髄液において血漿より高値を示した。
- 7) 各血圧群間および各知的機能群間に年齢、身長、体重、血漿レニン活性、血清アルドステロン濃度、血清アドレナリン、ノルアドレナリン、クレアチニン、アルブミン値および電解質濃度に有意差を認めなかった。

(総括)

本研究では老年者における高血圧および痴呆に対する脳脊髄中 ET-1 の関与を初めて明らかにした。高血圧は脳血管障害の代表的な危険因子であり本研究においても高血圧例ほど MMS は低値を示し、脳血管障害の進行した例が多いことが窺える。さらに ET-1 濃度は脳脊髄中において血漿よりも高値を示し、また他の血中血圧関連因子のこれら老年者における高血圧および知的機能に対する関与を認めなかったことから、脳脊髄液中 ET-1 は老年者におけるこれらの病態に対し直接的な関与を示すことが示唆された。

老年者の高血圧および痴呆に対する脳脊髄液中 ET-1 の関与については以下の機序が考えられる。

- 1) 中枢神経系で合成された ET-1 が血圧を上昇させ、脳血管の攣縮により脳血流が低下し多発脳梗塞の発症に関与する可能性である。犬では脳室内に ET-1 を投与すると血圧、脈拍の上昇を認め、脳血管の攣縮を引き起こすことが知られている。
- 2) 老年者における高血圧および多発脳梗塞の発症、進展の結果として脳脊髄中 ET-1 濃度の上昇を認める可能性である。脳が障害を受けた部位において活性化するアストロサイトは ET-1 を分泌することが知られている。
- 3) 高血圧あるいは多発脳梗塞を有する高齢者においては脳萎縮の進展により ET-1 の作用すべき細胞が減少することから ET-1 のクリアランスが低下し脳脊髄中の ET-1 濃度が上昇する可能性である。

これらの詳細な機序解明は、老年者の高血圧および痴呆の発症・進展の予防に資すると考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、老年者における高血圧および痴呆に対する脳脊髄中エンドセリン-1 (ET-1) の関与を明らかにする目的で行われている。ET-1 は血管収縮作用により、血圧調節に重要な役割を有する。また、ET-1 は脳脊髄液中にも存在し、脳内ペプチドとして全身の血圧調整や脳内の血流に関与していると考えられ、高齢者における血圧および脳血管性痴呆の機序への関与が示唆されていた。本研究においては脳脊髄液中 ET-1 濃度は高血圧群において有意の高値を示し、この値と収縮期および拡張期血圧との間に有意の正相関を認めた。また脳脊髄液中 ET-1 濃度は非痴呆群に比し高度痴呆群、軽度痴呆群において有意の高値を示し、Mini-Mental Score (MMS) と有意の負の相関を認めた。一方、MMS は、高血圧群において有意の低値を示し、収縮期および拡張期血圧に対しては有意の負相関を示すことから、高血圧は痴呆の危険因子であり、高血圧例ほど脳血管障害の進行した例が多いことを窺わせた。脳脊髄液 ET-1 のこれら老年病態への関与の機序として、中枢神経系で合成された ET-1 が血圧を上昇させ、脳血管の攣縮により脳血流量が低下し多発脳梗塞の発症に関与する可能性、高齢者における高血圧および多発脳梗塞の発症、進展の結果として脳

脊髄中 ET-1 濃度の上昇を認める可能性、高血圧あるいは多発脳梗塞を有する高齢者においては脳萎縮の進展により ET-1 の作用すべき細胞が減少することから ET-1 のクリアランスが低下し脳脊髄中の ET-1 が上昇している可能性などを示唆した。本研究は脳脊髄液中の ET-1 と高齢者の血圧および痴呆の関係につき新しい知見を提示したものであり学位の授与に値すると思われる。