

認知症と血管性要因

Dementia and vascular risk factors

京都府立医科大学 神経病態制御学

中川 正法* (教授) 水野 敏樹* (助教授)

はじめに

わが国は超高齢化社会に向かっており、10年後には4人に1人が65歳の高齢者になり、それに伴い認知症患者も急速に増加することが予想されている。したがって、認知症克服は国民的課題であると言える。本稿では、遺伝性血管性認知症とアルツハイマー病 (AD) の血管性要因を中心に認知症における血管障害について概説する。

1. 遺伝性血管性認知症

～ CADASIL を中心として～

遺伝性の血管性認知症には、表1に示すような疾患がある。それ以外にも未知の遺伝子異常によると考えられる血管性認知症家系が報告されている¹⁾。CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) (皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体性優性脳動脈症) は、常染色体性優

表1 遺伝性血管性認知症

CADASIL
CARASIL
MELAS
Binswanger's disease の一部
Inherited thrombotic disorders
Homocystinuria の一部
Autosomal or x-linked leukodystrophies の一部
Familial dementia with neuroserpin mutation
Hereditary cerebral amyloidoangiopathy

性遺伝、30~60歳の発症、高血圧がない、再発性の皮質下の虚血発作、皮質下性認知症、片頭痛、精神症状、大脳白質病変、皮質下梗塞巣を示し、病理学的にGranular osmophilic material (GOM) を認める Notch3 遺伝子変異による疾患である²⁾。1998年から2006年6月までにNotch3変異またはGOM陽性の本邦例は約30家系であり、その大多数がエクソン4に変異を認めている(熊本大学神経内科内野誠教授より)。

CADASIL の治療として抗血小板剤や塩酸ドネペジルが試みられてきたが、現時点で有効な治療はない。以前より、CADASIL患者はAcetazolamide (ACZ) に対して過剰に脳血管が拡張することが知られていたが、今回、Notch3 Arg141Cys変異を示す自験例に対してACZ負荷を行い、その血管拡張性を検討した。さらに、脳血管選択的拡張作用を有するCaチャンネルアンタゴニスト(塩酸ロメリジン)を投与し、脳血流の変化を123IMP-SPECTで、高次脳機能の変化をMMSE、WAIS-R等で評価した。その結果、ACZ負荷で脳血流増加を認めるCADASIL例では、塩酸ロメリジンが有効である可能性が示唆された。今後、長期多数例での塩酸ロメリジンのCADASILに対する有効性を検討したい

2. アルツハイマー病 (AD) と血管性要因

老人斑にけるアミロイドβ蛋白 (Aβ) の沈着と神経原線維性変化におけるリン酸化タウがア

* Masanori Nakagawa (Professor), Toshiki Mizuno (Assistant Professor): Department of Neurology, Kyoto Prefectural University of Medicine

現) 京都府立医科大学大学院 医学研究科 神経内科学

Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto, Japan

ルツハイマー病の病態に深く関与していることが指摘されてきた。一方でADにおける血管性要因の重要性も以前より指摘されている³⁾。

3. AD と血圧管理

ADと高血圧との関係については多くの研究があるが、最近のCochrane reviewではメタ解析にて降圧治療は認知症の改善に寄与しないと報告している。一方、ハワイにおける日系アメリカ人の調査では、より長い降圧治療は認知症のリスクを有意に低下させ、長期の降圧治療は正常者の認知機能低下をも遅延させると報告している⁴⁾。

Yamamotoらは、24時間血圧を認知機能との関係を検討し、夜間血圧が低下しない“non-dipper”、“reverse-dipper”では血管性認知症の相対危険率が高くなることを報告している⁵⁾。

4. AD と大脳白質変化

ADの頭部MRIにて大脳白質に高信号域を認めることはまれではないが、その病的意義については論議のあるところである。Konoらは、アルツハイマー病96例(79.4 ± 5.92歳)、正常対照48例(80.0 ± 7.03歳)のPeriventricular hyperintensities (PVH)、Deep white matter hyperintensities (DWMH)の程度と血管因子(高血圧、糖尿病、虚血性心疾患)、MMSE、罹病期間を検討し、白質病変の有無とこれらの血管因子との直接的な関連は認めず、AD患者の頭部MRI上の大脳白質高信号の原因は単に血管リスクだけではない可能性を指摘している⁶⁾。

5. AD と皮質/皮質下微小出血

一方、ADにおける皮質・皮質下微小出血の意義も不明な点が多い。Nakata-Kudoらは、AD50例(脳血管障害を含まない42例、脳血管障害を含む8例)、脳梗塞46例、脳出血11例、正常対照者26例について、MRI T2*画像による検討を行った。その結果、表2に示すようにAD患者の16%に微小出血を認めたが、正常対照例には1例も認めなかった。また、微小出血と大脳白質病変の程度との間に相関(p=0.023 by Chi Square test, MB(+) compared with MB(-))を認めた⁷⁾。ADにおける微小出血の原因は、脳アミロイド・アンギオパチー(CCA)によるものと考えている。CAAの原因と

表2 AD患者における微小出血(MB)

	MB		計
	+	-	
アルツハイマー病	8 (16%)	42	50例
脳梗塞	6 (13%)	42	46
脳出血	8(73%)	3	11
正常対	0	26	26

して、虚血によるNepriylisinなどの活性低下による分解能力の低下、動脈硬化による血管周囲腔よりのAβ排除能の低下による血管周囲腔へのAβの蓄積などが考えられる。

長田らは、ADとVaDにおける二酸化炭素(CO₂)に対する脳血管反応性を検討している。通常の呼吸時を“baseline”、5% CO₂吸入時を“hypercapnea”、過呼吸時を“hypocapnea”として、血管反応性(vascular reactivity: VR) = 100X(CBFCO₂-CBFbaseline)/CBFbaseline/PaCO₂ (Torr)を求めている。その結果、CO₂吸入に対する血管反応性はADでは正常反応であり、小動脈は健全な状況にあることが示唆された⁸⁾。したがって、ADでは小動脈のレベルの血管障害ではなく、毛細血管のレベルで障害が起こっている可能性が考えられる。最近のトランスジェニックマウスモデルを用いた検討でも、老人斑の周囲ではGULT1染色で認識される毛細血管の密度が低下していることが報告されている⁹⁾。

6. AD と糖尿病

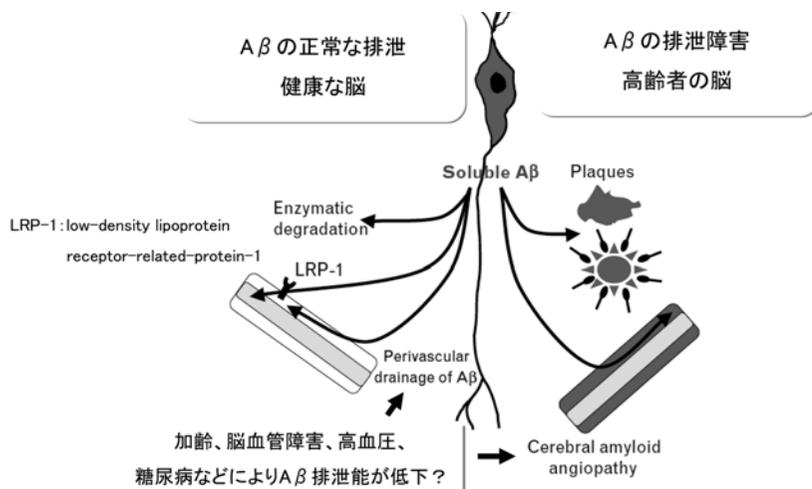
疫学調査より糖尿病がADのリスクを約2倍程度高くする可能性が言われているが、最近の久山町の検討では糖尿病がADの独立した危険因子であることが指摘されている。また、高インスリン血症がADを促進する可能性も言われている¹⁰⁾。

おわりに

認知症における血管性要因について毛細血管とアミロイドとの関係を中心に概説した。40歳代より“毛細血管の健康”を守るための取り組みが必要であることを強調したい(図1)。

謝辞

京都府立医科大学 神経病態制御学 徳田隆彦、近藤正樹、永金義成、工藤有里子、田邑愛子、須藤慎治、石神紀子、放射線科 山田 恵、



Boche D, et al. Current Opinion in Neurology 2005, 18:720-725より改変

図1 脳内 Aβ の排除障害と血管危険因子

牛島 陽、西村恒彦、分子病態病理学 伏木 信次、伊東恭子、社会医学 渡邊能行、公立山城病院神経内科 孤野一葉、鹿児島大学医学部神経内科・老年医学 宇辰保彦、高嶋 博、京都地域医療学際研究所 中島健二、松下記念病院神経内科 森 敏、熊本大学医学部神経内科 内野 誠、秋田県立脳血管研究センター神経内科 長田 乾の各先生に深謝いたします。

文献

- 1) Utatsu Y, Takashima H, Michizono K, et al. Autosomal dominant early onset dementia and leukoencephalopathy in a Japanese family: clinical, neuroimaging and genetic studies. J Neurol Sci 147: 55-62, 1997.
- 2) Dichgans M, Mayer M, Uttner I, et al. The phenotypic spectrum of CADASIL: clinical findings in 102 cases. Ann Neurol 44: 731-739, 1998.
- 3) Knopman DS. Dementia and cerebrovascular disease. Mayo Clin Proc 81:223-230, 2006.
- 4) Peila R, White LR, Masaki K, et al. Reducing the Risk of Dementia Efficacy of Long-Term Treatment of Hypertension. Stroke 37:1165-1170, 2006.
- 5) Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al. The relationship between 24-hour blood pressure

readings, subcortical ischemic lesions and vascular dementia. Cerebrovasc Dis 19:302-308, 2005.

- 6) Kono I, Mori S, Nakajima K, et al. Do White Matter Changes Have Clinical Significance in Alzheimer's Disease? Gerontology. 50:242-246, 2004.
- 7) Nakata-Kudo Y, Mizuno T, Yamada K, et al. Microbleeds in Alzheimer Disease Are More Related to Cerebral Amyloid Angiopathy than Cerebrovascular Disease. Dement Geriatr Cogn Disord 22:8-14, 2006.
- 8) Nagata K, Maruya H, Yuya H, et al. Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia? Ann NY Acad Sci. 903:252-61, 2000.
- 9) Kouznetsova E, Klingner M, Sorger D, et al. Developmental and amyloid plaque-related changes in cerebral cortical capillaries in transgenic Tg2576 Alzheimer mice. Int J Devl Neuroscience 24:187-193, 2006.
- 10) Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. Lancet Neurol 5:64-74, 2006.

この論文は、平成18年7月8日(土) 第16回近畿老年期痴呆研究会で発表された内容です。