

血管性認知症と アルツハイマー病の血管性因子

Vascular dementia and vascular factors in Alzheimer's disease

秋田県立脳血管研究センター神経内科

長田 乾* 山崎貴史 高野大樹 前田哲也 佐藤雄一 中瀬泰然

1. アルツハイマー病と血管性認知症

かつては血管性認知症とアルツハイマー病とは、脳血管障害と変性疾患と云う病態の違いから、認知症疾患の両極に存在すると見做されていたために、認知症の診断は、血管性認知症かアルツハイマー病のいずれか二者択一のような鑑別診断が行われていた。したがって、血管性認知症の診断は、脳卒中の既往を有する場合や画像上の脳血管病変に対して過敏に反応していたことは否めない。すなわち、「過去に脳卒中の既往があれば、すなわち血管性認知症」、「片麻痺や言語障害があれば、すなわち血管性認知症」、「画像診断で脳梗塞を指摘されれば、すなわち血管性認知症」、さらには「画像診断で無症候性脳梗塞があっても血管性認知症」と云うように、画像所見や臨床症候から安易に血管性認知症と診断される傾向にあった(図1)。さらには、わが国の脳卒中死亡率が高かったことから、脳卒中を基盤とする血管性認知症の有病率がアルツハイマー病よりも高いと漠然と信じられていたために、血管性認知症が過大に診断されることが疑問視される機会も少なかった。

アルツハイマー病症例における脳血管病変を検索した病理学的研究¹⁻⁹⁾では、対象例の年齢やその他の背景因子により20%から73%まで大きな隔たりがみられるが、高齢のアルツハイマー病患者を対象とした報告では、病理学的にアルツハイマー病の病理所見と脳血管病変を併せ持つ症例が多く認められることが明らかになった(図2)。したがって、比較的若年発症の症例など病理学的に脳血管病変を伴わない「純粋なアルツハイマー病(pure AD)」も存在す

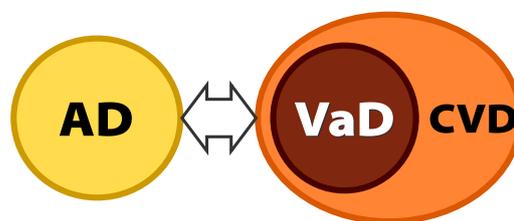


図1 アルツハイマー病と血管性認知症に対する従来の二分論：アルツハイマー病と血管性認知症は、認知症にのなかで両極に存在し、臨床診断は、何れかという二者択一に迫られていたことから、脳血管障害の既往や画像診断所見から血管性認知症と過大に診断される傾向にあった。

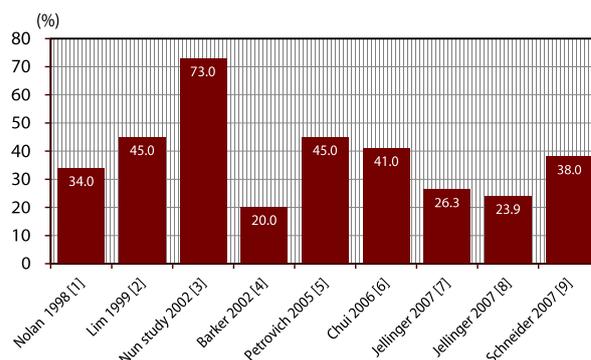


図2 アルツハイマー病における脳血管病変を検索した病理学的研究：20%から73%まで大きな隔たりがみられるが、高齢のアルツハイマー病患者を対象とした報告では、病理学的にアルツハイマー病の病理所見と脳血管病変を併せ持つ症例が多く認められる。

* Ken Nagata, M.D.: Director of Neurology, Research Institute for Brain and Blood Vessels Akita.

る一方で、脳卒中に起因する「純粋な血管性認知症 (pure VaD)」も存在するものの、多くの症例ではアルツハイマー病の病理所見と脳血管病変が併存し、とくに高齢者ではこの傾向が顕著なことが広く受け入れられるようになった。そこで、「脳血管病変を有するアルツハイマー病 (AD with CVD)」と云う概念も受け入れられるようになった。さらに、アルツハイマー病と血管性認知症の両方の特徴を有する病態に対しては、「混合型認知症 (mixed dementia)」と云う考え方も診断基準に盛り込まれ、アルツハイマー病と血管性認知症がオーバーラップすることが受け入れられるようになった (図3)。さらに、脳血管障害はアルツハイマー病の促進 (増悪) 因子として認識されるようになった。

こうした背景から、血管性認知症かアルツハイマー病のいずれかと云う以前のような二者択一の鑑別診断から脱却して、アルツハイマー病を以前よりも幅広く捉えて、「脳血管病変を有するアルツハイマー病 (AD with CVD)」という範疇が用いられるようになった (図4)。

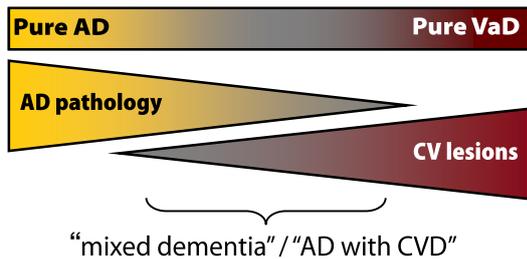


図3 アルツハイマー病と血管性認知症の関係：病理学的に脳血管病変を伴わない「純粋なアルツハイマー病 (pure AD)」も存在する一方で、脳卒中に起因する「純粋な血管性認知症 (pure VaD)」も存在するが、多くの症例ではアルツハイマー病の病理所見と脳血管病変が併存する。

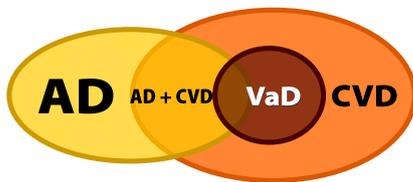


図4 アルツハイマー病と血管性認知症に対する最近の考え方：以前よりもアルツハイマー病を幅広く捉えて、脳血管障害を有するアルツハイマー病 (AD with CVD) と云う概念も広く受け容れられており、脳血管障害を有する認知症が全て血管性認知症と云う訳ではない。

2. 認知症の危険因子

疫学研究の結果などから、アルツハイマー病と脳血管障害 (血管性認知症) の間に共通の危険因子が存在することも明らかにされている (図5)。加齢は、アルツハイマー病に対しても、血管性認知症すなわち脳卒中に対しても重大な危険因子である。また、脳卒中の既往歴は脳卒中再発の大きな危険因子である。また、アルツハイマー病患者が脳卒中に罹患することによって認知症の症状が悪化することから、脳卒中はアルツハイマー病の危険因子であると考えられている。また、高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病については、脳卒中の危険因子であることは言うまでもないが、最近では疫学研究の結果などからアルツハイマー病の危険因子とも見做されている。日系米国人男性を対象とした Honolulu Asia Aging Study¹⁰⁾ では、中年期の収縮期血圧、拡張期血圧、および脈圧の上昇は、老年期のアルツハイマー病発症の強力な危険因子であることを明瞭に示している (図6)。また、中年期の高血圧は、老年期の神



図5 アルツハイマー病と血管性認知症の危険因子：加齢、脳卒中の既往、高血圧など多くの共通の危険因子が存在する。

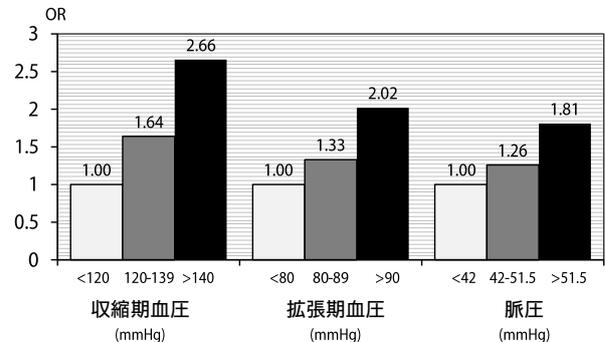


図6 中年期の血圧と老年期の認知症発症：中年期の収縮期血圧、拡張期血圧、および脈圧の上昇は、老年期のアルツハイマー病発症の強力な危険因子である。

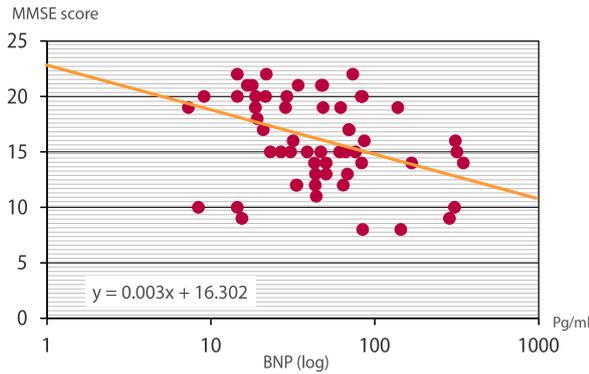


図7 アルツハイマー病患者における脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) と認知機能：鬱血性心不全のバイオマーカーとされる BNP の上昇は認知機能低下と相関する。

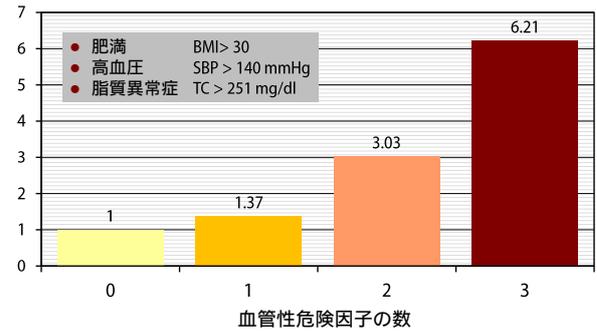


図8 アルツハイマー病における血管性危険因子の層別化：血管性危険因子の保有数が増えるにしたがってアルツハイマー病のリスクが増大する。

経原線維変化や老人斑の出現とも相関することが明らかにされている¹¹⁾。喫煙は、脳卒中や虚血性心疾患の強力な危険因子と見做されているが、アルツハイマー病に関しても中年期の喫煙は老年期の認知症発症の危険因子と考えられている¹²⁾。

鬱血性心不全は、脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) は、健常人では極めて低値を示すが、鬱血性心不全患者では重症度に応じて上昇することが知られ、鬱血性心不全のバイオマーカーと見做され、無症候性の鬱血性心不全診断にも用いられている。191 例のアルツハイマー病患者を対象とした臨床研究¹³⁾では、BNP と MMSE の成績の間には負の相関関係が認められ、鬱血性心不全の程度と認知機能が密に関連することが示された (図7)。とくに高齢のアルツハイマー病症例では、鬱血性心不全は認知機能低下の促進因子と考えられる。

さらに、運動不足、メタボリック・シンドローム、高ホモシステイン血症、ストレス、抑鬱、ApoE4 e4 遺伝子に関しても、血管性認知症 (脳血管障害) とアルツハイマー病に共通する危険因子に挙げられている。

アルツハイマー病における血管性危険因子の層別化に関しては、BMI が 30 以上の肥満、収縮期血圧が 140mmHg 以上の高血圧、および血清総コレステロール 251mg/dl 以上の高脂血症の3つの血管性危険因子も保有状況とアルツハイマー病発症のリスクを検討した研究¹⁴⁾では、血管性危険因子の保有数が増えるにしたがってアルツハイマー病のリスクが増大することが明らかにされている (図8)。

さらに、519 例の脳血管病変を有さないアルツハイマー病患者を対象に高血圧、脂質異常症、糖尿病、

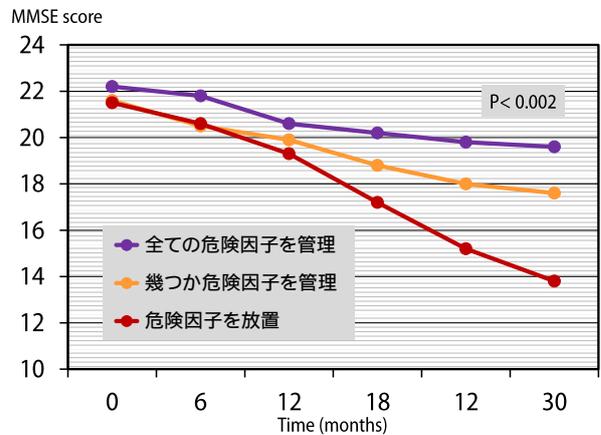


図9 アルツハイマー病における血管性危険因子の管理と認知機能の推移：全ての血管性危険因子を厳格に管理することで、認知機能低下への進行が抑制された。

喫煙、動脈硬化性疾患などの血管性危険因子の管理と認知機能の推移を検討した臨床研究¹⁵⁾では、全ての血管性危険因子を厳格に管理することで、認知機能低下に歯止めを掛けることが可能であることが示された (図9)。以上のように、高血圧、脂質異常症、糖尿病、鬱血性心不全や喫煙などの血管性危険因子の厳格な管理・治療が、血管性認知症のみならずアルツハイマー病の進行抑制にも功を奏する可能性が高いことが明らかになった。

アルツハイマー病の根本療法の臨床応用が待たれているが、現状では根本療法が臨床に供されるにはまだかなりの時間を要すると考えられている。こうした状況下では、認知症の原因疾患の大多数を占めるアルツハイマー病と血管性認知症の共通の危険因子を厳格に管理するとは、臨床医にとって極めて重要と考えられる。

参考文献

- 1) Nolan KA, Lino MM, Seligmann AW, Blass JP. Absence of vascular dementia in an autopsy series from a dementia clinic. *J Am Geriatr Soc.* 1998, 46(5):597-604.
- 2) Lim A, Tsuang D, Kukull W, Nochlin D, Leverenz J, McCormick W, Bowen J, Teri L, Thompson J, Peskind ER, Raskind M, Larson EB. Clinico-neuropathological correlation of Alzheimer's disease in a community-based case series. *J Am Geriatr Soc.* 1999, 47(5):564-569.
- 3) Riley KP, Snowdon DA, Markesbery WR. Alzheimer's neurofibrillary pathology and the spectrum of cognitive function: findings from the Nun Study. *Ann Neurol* 51. 2002, 567-577.
- 4) Barker WW, Luis CA, Kashuba A, Luis M, Harwood DG, Loewenstein D, Waters C, Jimison P, Shepherd E, Sevush S, Graff-Radford N, Newland D, Todd M, Miller B, Gold M, Heilman K, Doty L, Goodman I, Robinson B, Pearl G, Dickson D, Duara R. Relative frequencies of Alzheimer disease, Lewy body, vascular and frontotemporal dementia, and hippocampal sclerosis in the State of Florida Brain Bank. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2002, 16(4):203-212.
- 5) Petrovitch H, Ross GW, Steinhorn SC, Abbott RD, Markesbery W, Davis D, Nelson J, Hardman J, Masaki K, Vogt MR, Launer L, White LR. AD lesions and infarcts in demented and non-demented Japanese-American men. *Ann Neurol.* 2005, 57(1):98-103.
- 6) Chui HC, Zarow C, Mack WJ, Ellis WG, Zheng L, Jagust WJ, Mungas D, Reed BR, Kramer JH, Decarli CC, Weiner MW, Vinters HV. Cognitive impact of subcortical vascular and Alzheimer's disease pathology. *Ann Neurol.* 2006, 60(6): 677-687.
- 7) Jellinger KA. The enigma of mixed dementia. *Alzheimers Dement.* 2007, 3(1):40-53..
- 8) Ishunina TA, Kamphorst W, Swaab DF. Metabolic alterations in the hypothalamus and basal forebrain in vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004, 63(12):1243-1254.
- 9) Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007, 69(24):2197-2204.
- 10) Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, Havlik RJ. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging.* 2000, 21(1):49-55.
- 11) Petrovitch H, White LR, Izmirlian G, Ross GW, Havlik RJ, Markesbery W, Nelson J, Davis DG, Hardman J, Foley DJ, Launer LJ. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. Honolulu-Asia aging Study. *Neurobiol Aging.* 2000, 21(1):57-62.
- 12) Tyas SL, White LR, Petrovitch H, Webster Ross G, Foley DJ, Heimovitz HK, Launer LJ. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging.* 2003, 24(4): 589-596.
- 13) 山崎貴史. アルツハイマー病における血管性危険因子と画像所見の横断的検討、*脳卒中*, 2008, 30(5):660-667
- 14) Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitanen M, Kåreholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2005, 62(10): 1556-1560.
- 15) Deschaintre Y, Richard F, Leys D, Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology.* 2009, 73(9):674-680.

この論文は、平成 23 年 4 月 23 日 (土) 第 18 回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。