

# 認知症と生活習慣病

## Influence of life-style related disease on the pathophysiology underlying Alzheimer's disease

秋田県立脳血管研究センター 神経内科学研究部／研究員

山崎貴史\*

### はじめに

比較的若年発症のアルツハイマー病症例などのように、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」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」も存在し、多くの症例ではその中間的な存在で、アルツハイマー病の病理所見と脳血管病変が併存することが病理学的にも明らかにされ、さらに、臨床的に「脳血管病変を有するアルツハイマー病」と云う概念も受け入れられるようになった(図1)。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」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病態も受け容れられるようになった。

一方、多くの疫学研究から、中年期の高血圧、2型糖尿病、脂質異常症、鬱血性心不全などの所謂生活習慣病は、アルツハイマー病と血管性認知症(脳血管障害)に共通する危険因子と見做されている。さらに現在では、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ている。

本稿では、生活習慣病、すなわち血管性危険因子のアルツハイマー病の病態に対する影響およびその管理・治療効果について、自験例のデータを含めて概説する。

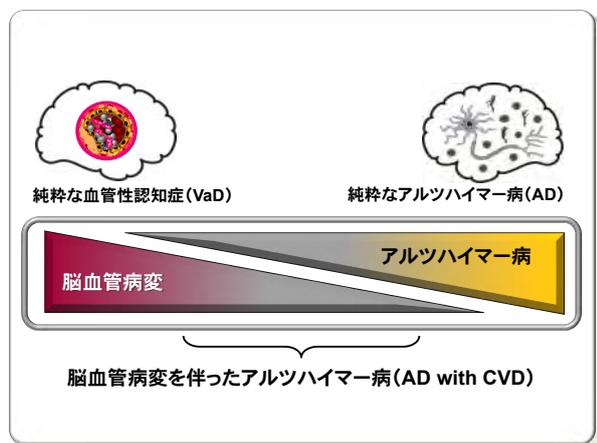


図1 アルツハイマー病と血管性認知症の危険因子の関係

血管病変がアルツハイマー病の発症を促進することや病像を修飾することが明らかとなり、特に高齢者においてはアルツハイマー病と血管性認知症の両方の病態が併存することが示された。

### 血管性危険因子の管理と認知機能障害に対する効果

高血圧や糖尿病などの血管性危険因子はアルツハイマー病の認知機能障害を進行させるだけでなく<sup>1-3)</sup>、軽度認知障害(MCI)の発症やMCIから認知症(アルツハイマー病)への進行に関与することが明らかにされている<sup>4-6)</sup>。また、各々の血管性危険因子に対する治療による認知機能障害の進行抑制効果は10%程度であるが、複数の血管性危険因子の治療をおこなうことで25%程度の進行抑制効果を示し、さらに所有する全ての血管性危険因子を厳格に管理・治療するとMCIからアルツハイマー病への移行を約40%減じることができたと報告している<sup>7)</sup>(図2)。

MCIからアルツハイマー病への進行に関与する血管性危険因子の機序は明確ではないが、基礎研究の結果から幾つかの病態機序が仮説として挙げられ

\* Takashi Yamazaki: Department of Neurology, Research Institute for Brain and Blood Vessels, Akita, Japan  
現) 横浜総合病院 神経内科 部長

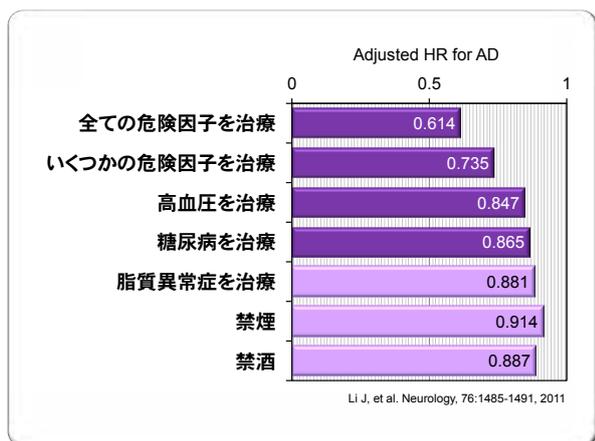


図 2

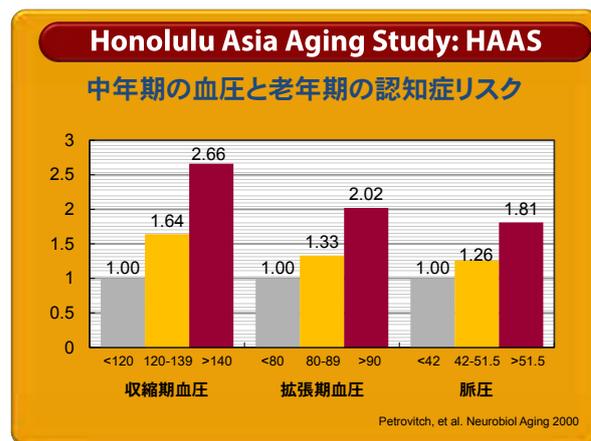


図 3

る。血管性危険因子が脳血管障害の病態を通してアミロイドβ蛋白の蓄積の閾値を低下させている。アルツハイマー病の病態においても、高血圧や2型糖尿病では脳内アミロイドβ蛋白の蓄積の増加が確認され<sup>8)</sup>、脳血管障害による慢性脳虚血によってβセクレターゼ活性が上昇した結果として、アミロイドβ蛋白が蓄積すると推測されている<sup>9)</sup>。

### 中年期の高血圧とアルツハイマー病

血圧とアルツハイマー病の発症の関係は少し複雑であり、縦断研究と高齢者を対象とした横断研究の結果の解釈には注意を要する。Honolulu Asia Aging Study (HAAS)<sup>10)</sup> (図3)に代表される縦断的疫学研究では、中年期における収縮期血圧および拡張期血圧のいずれの高血圧も、アルツハイマー病発症のリスクとなり、アルツハイマー病の病理変化である老人斑や神経原線維変化の蓄積のリスクとなることを報告している。また、中年期における高血圧症の治療状況が、老年期のアルツハイマー病の発症を左右すると報告している。

### 糖尿病とアルツハイマー病

糖尿病とアルツハイマー病の関連性は、グルコース毒性、アミロイド代謝、高インスリン血症、低血糖や低血糖による脳障害、粥状動脈硬化、細小血管病変、脳梗塞の発症などを介した病態により説明されている。また、糖尿病の罹病期間や治療状態によりアルツハイマー病をはじめとする認知症疾患のリスクが高まることも知られている。さらに、複数の疫学研究の結果から、糖尿病は血管性認知症よりもアルツハイマー病の発症に強く影響することが明らかにされている。

### 脳血管病変とアルツハイマー病

高齢者のアルツハイマー病の発症や進行には遺伝的要因に加えて、さまざまな血管性危険因子や環境要因の関与が指摘されている。こうした危険因子の中でも脳血管障害(脳卒中)は大きなウエイトを占めるもので、とくに高齢発症のアルツハイマー病の病態を議論するときには脳血管病変の影響を無視することはできない<sup>10,11)</sup>。病理学的にも、とくに高齢者ではアルツハイマー病の病理所見とラクナ梗塞などの脳血管病変が少なからず併存することが明らかにされている。さらに、やや極端な考え方ではあるが、慢性的な脳虚血やエネルギー輸送の障害などの血管性因子をアルツハイマー病の原因のひとつと捉える研究者も存在する<sup>12,13)</sup>。

そこで、血管性認知症とアルツハイマー病の関連性を考えるときに、「純粋な血管性認知症」と「純粋なアルツハイマー病」が両極に存在する一連のスペクトラムと見做すことができる。すなわち、両者の中間的な存在が「脳血管病変を有するアルツハイマー病 (AD with CVD)」あるいは「混合型認知症」と云うことになる。視床梗塞などの単一梗塞に起因する血管性認知症や脳卒中を繰り返すたびに階段状に症状が進行する脳卒中後認知症などは典型的な「純粋な血管性認知症」の範疇に収まるが、発症時期が明確でなく、記憶障害が緩やかに進行する場合には、画像診断で脳梗塞や白質病変などの脳血管病変が明瞭に捉えられても、「脳血管病変を伴うアルツハイマー病」と診断される。

このように、血管性認知症の概念や捉え方が近年大きく変化し、同時にアルツハイマー病に対する血管性危険因子の寄与が以前にも増して注目されるようになり、高齢者では病理学的にも両者の病理所見

が併存することがあたりまえのように受け入れられており、病態を理解するうえでアルツハイマー病と脳血管障害の距離はますます縮まっている。

### 多価不飽和脂肪酸とアルツハイマー病

炭素-炭素二重結合を二つ以上もつ多価不飽和脂肪酸 (PUFA) の中でも、鎖状に結合した3個目の炭素に二重結合があるものを $\omega$ -3系脂肪酸と謂う。 $\omega$ -3系脂肪酸のなかでも、エイコサペンタエン酸 (EPA) やドコサヘキサエン酸 (DHA) には冠動脈疾患のみならず、脳梗塞や加齢黄斑変性症に対しても予防効果を有することが明らかにされている。さらに、不飽和脂肪酸がADの病態に及ぼす影響に関する報告も散見される。

われわれは、多価不飽和脂肪酸の認知機能に対する影響を明らかにする目的で、外来通院中のアルツハイマー病患者49症例を対象に、認知症治療薬投与前と投与1年後に改訂版長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)、ミニメンタルステート検査 (MMSE) および時計描画検査 (CDT) などの神経心理学的評価を行い、一般臨床検査に加えて、EPA、DHA およびアラキドン酸 (AA) を測定した。エイコサペンタエン酸/アラキドン酸 (EPA/AA) 比と認知機能の関連について解析した。認知症治療薬投与前の神経心理学的検査の成績を基準として、1年後に行った神経心理学的評価において、成績が不変あるいは改善した症例群を維持群 (Stable) とし、成績が悪化した症例を悪化群 (Deterioration) に分類した。認知機能の推移から ROC 曲線を利用して、EPA/AA 比のカットオフ値を解析した。

HDS-R総点、MMSE総点およびCDT総点は、年齢と負の相関を示し、EPA/AA比とは正の相関関係を示した。4分位に分けた検討では、EPA/AA比が高い群では、いずれの神経心理学的検査の成績も相対的に高く保たれる傾向にあった。縦断的な検討でMMSEの得点が不変または改善した維持群は29例 (59.2%) で、得点が悪化した悪化群は20例 (40.8%) であった。ここにおいてもEPA/AA比が高値で推移する場合には認知機能が保たれる傾向がみられた。相関解析ではMMSE得点の変化は年齢と治療前のMMSE得点と負の相関関係を示し、EPA/AA比の平均値とは正相関した。ROC曲線ではEPA/AA比がカットオフ値を基準点0.67に設定した場合に感度および特異度、オッズ比とも最も検出率が高いことが明らかとなった。

高齢アルツハイマー病患者において、EPA/AA比が

認知機能に対し有意に影響していたことは、血圧や高脂血症の治療について、多価不飽和脂肪酸の分画へ介入することがアルツハイマー病の病態、あるいは併存する血管性危険因子に対し有効な介入手段である可能性を示唆していた。認知機能に対する多価不飽和脂肪酸の影響について、認知機能の維持・改善作用や虚血性脳障害に対する脳保護作用の報告<sup>14)</sup>と認知機能の改善作用を否定する介入研究の報告<sup>15)</sup>がある。リノール酸からアラキドン酸への誘導の段階とアラキドン酸のリン酸化に影響するCOX2に対して $\omega$ -3多価不飽和脂肪酸の内でもEPAが競合的に強力な抑制作用を示すとの基礎研究からの報告がある<sup>16)</sup>。横断的な検討の結果では、他の血管性危険因子を考慮した多変量解析において、EPA/AA比が認知機能評価の成績と密な相関関係を示したことは、多価不飽和脂肪酸の体内動態の評価は血管性危険因子の重要な要素であり、多価不飽和脂肪酸の分画に注目して介入することの臨床的意義を示し、縦断的検討の結果では、EPA/AA比のカットオフ値0.67以上を目標に治療介入することで、より効果的な認知症治療に繋がる可能性が示された。

### おわりに

脳血管病変は単に血管性認知症の直接的な原因に留まらず、アルツハイマー病の病態を修飾し、さらにはMCIからアルツハイマー病への移行においても促進的な影響を及ぼすことが明らかにされており、脳血管障害の予防や再発防止は、認知症の発症や進行を抑制するうえで極めて有効な方策と見做すことができる。

### 参考文献

- 1) Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C: Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*, 72: 368-374, 2009.
- 2) de la Torre JC.: Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol*, 3: 184-190, 2004.
- 3) Jing Li, Meng Zhang, Zhi-Qiang Xu, et al.: Vascular risk aggravates the progression of Alzheimer's disease in a Chinese cohort. *J Alzheimer Dis*, 20: 491-500, 2010.
- 4) Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, et al.: Cognitive frailty: Predementia syndrome and vascular risk factors. *Neurobiol Aging*, 27: 933-940,

- 2006.
- 5) Solfrizzi V, Panza F, Colacicco AM, et al.: Vascular risk factors, incidence of MCI, and rates of progression to dementia. *Neurology*, 63: 1882-1891, 2004.
  - 6) Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al.: CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology*, 68: 1909-1916, 2007.
  - 7) J. Li, Y.J. Wang, M. Zhang, Z.Q. Xu, et al.: Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease. *Neurology*, 76: 1485-1491, 2011.
  - 8) Cao D, Lu H, Lewis TL, Li L: Intake of sucrose-sweetened water induces insulin resistance and exacerbates memory deficits and amyloidosis in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *J Biol Chem*, 282: 36275-36282, 2007.
  - 9) Hiltunen M, Mäkinen P, Peräniemi S, et al.: Focal cerebral ischemia in rats alters APP processing and expression of Abeta peptide degrading enzymes in the thalamus. *Neurobiol Dis*, 35: 103-113, 2009.
  - 10) Lenore J. Launer, G. Webster Ross, Helen Petrouvitch, Kamal Masaki, Dan Foley, Lon R. White, Richard J. Havlik; Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiology of Aging* 21:49-55, 2000
  - 11) Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al.: Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*, 277: 813-817, 1997.
  - 12) Arvanitakis Z, Leurgans SE, Barnes LL, et al.: Microinfarct pathology, dementia, and cognitive systems. *Stroke*, 42: 722-727, 2011.
  - 13) de la Torre JC.: Impaired cerebrovascular perfusion. Summary of evidence in support of its causality in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 924: 136-152, 2000.
  - 14) Kalaria RN.: The role of cerebral ischemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 21: 321-330, 2000.
  - 15) Zhang W, Hu X, Yang W, et al.: Omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation confers long-term neuroprotection against neonatal hypoxic-ischemic brain injury through anti-inflammatory actions *Stroke*; 41; 2341-2347, 2010.
  - 16) Quinn JF, Raman R, Thomas RG, et al.: Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*; 17: 1903-11, 2010.
  - 17) Wada M, DeLong CJ, Hong YH, et al.: Enzymes and receptors of prostaglandin pathways with arachidonic acid-derived versus eicosapentaenoic acid-derived substrates and products. *J Biol chem* 282, 22254-66, 2007.
- この論文は、平成 25 年 11 月 30 日 (土) 第 20 回東北老年期認知症研究会及び平成 27 年 7 月 25 日 (土) 第 29 回老年期認知症研究会で発表された内容です。