

脳の循環障害と神経細胞障害

～認知症との関連において～

Cerebral circulation and neuronal damage in relation to dementia

岡山大学医学部 神経内科

阿部 康二*

脳卒中による死亡者数は1965年をピークとして一時的に減少したが、1990年より下げ止まっており高齢化社会の進行に伴って脳梗塞患者数は逆に年々増加を続けている。一方、老年期認知症は発症頻度の点からいえばアルツハイマー病と脳血管性認知症、およびその他の認知症に分類され、アルツハイマー病は神経細胞の変性老化により初老期や老年期に発症する進行性認知症の代表的疾患であり、血管性認知症は脳の循環障害によって発症するタイプの認知症である。従来、アルツハイマー病は神経細胞自体の変性老化によるものであり、脳循環障害とは本質的に異なる病態とされてきた。しかし最近の研究により脳の循環障害(図1)と神経細胞障害の問題が、ようやく認知症との関連において議論できる時代になってきた。

まず脳循環の調節は生理的には自律神経系による神経性調節と、脳組織代謝の結果産生されるCO₂などによる化学的調節、NOやエンドセリンなどの内皮由来物質による内皮性調節、神経細胞による能動的調節、さらに動脈自体の弾性によるBayliss効果という5つの因子により調節されている。一般に脳血流が22-23ml/100g/分より低下すると、脳細胞は機能的障害に陥り始め、やがて時間経過と共に不可逆性の梗塞壊死に陥ってしまう。このような脳梗塞病態においては、中小血管レベルでは主として血圧(組織還流圧)や神経性調節が大きく影響し、微小血管レベルでは血管内皮フリーラジカルや、赤血球変形能、血液粘度、凝固線溶系因子の影響が大きく作用する。

一方、このような脳血流低下による虚血が始まった後の脳実質細胞においては、エネルギー代謝障害に始まり、神経伝達障害、グルタミン酸興奮毒性、Ca流入による細胞障害、フリーラジカル反応、ミトコンドリア障害とオルガネラ障害、ストレス蛋白発現、神経栄養因子発現、凝集蛋白障害、mRNAレベルでの遺伝子発現変化、DNA損傷などなど様々な神経細胞障害のカスケード反応が進行してゆく。この過程で生じた様々な物質がそれぞれの作用を血管に対して及ぼしてゆく(Neurovascular effect)。脳の特に微小循環の障害とその奥にある脳細胞そのものの機能障害との深い関連性が改めてクローズアップされてきている。

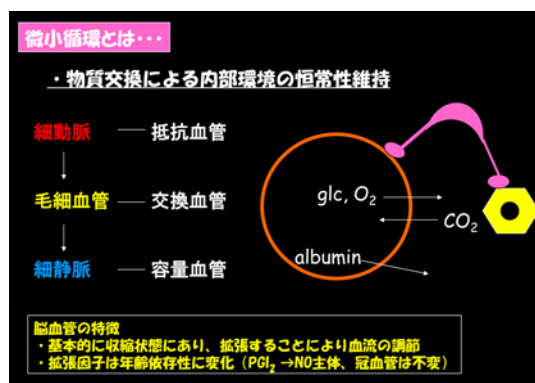


図1 脳の微小循環の特徴と概念図。

* Koji Abe, M.D.: Professor, Department of Neurology, Okayama University Medical School, Okayama

表1 降圧療法による認知症予防のエビデンス

臨床試験名	発表年	薬剤	作用機序	患者数	調査発表期間	認知症予防効果	脳卒中再発リスク軽減率
MRC	1985	サイアザイド + アテノロール	利尿薬 + b遮断薬	2,584人	5.5年, 1992年	なし	せず
SHEP	1991	サイアザイド	利尿薬	81人	5.5年, 1991年	なし	心血管疾患 32%
Syst-EurI	1997	ニトレンジピン (パイロテンシン)	Ca拮抗薬	3,516人	2年R+4年O, 1998年	55% (両群合計 AD2/3) BP低下: 実薬 22/6mmHg プラセボ 13/3mmHg	30%
PROGRESS	2001	ペリンドプリル (コバシル)	ACE阻害薬	6,102人	4年, 2001年	12-19% (再発例は 34-45%)	28%
SCOPE-I	2003	カンデサルタン (プロプレス)	ARB	4,937人	5年, 2000年	MMSE24-28群 0.5抑制 MMSE > 28では差なし	28%

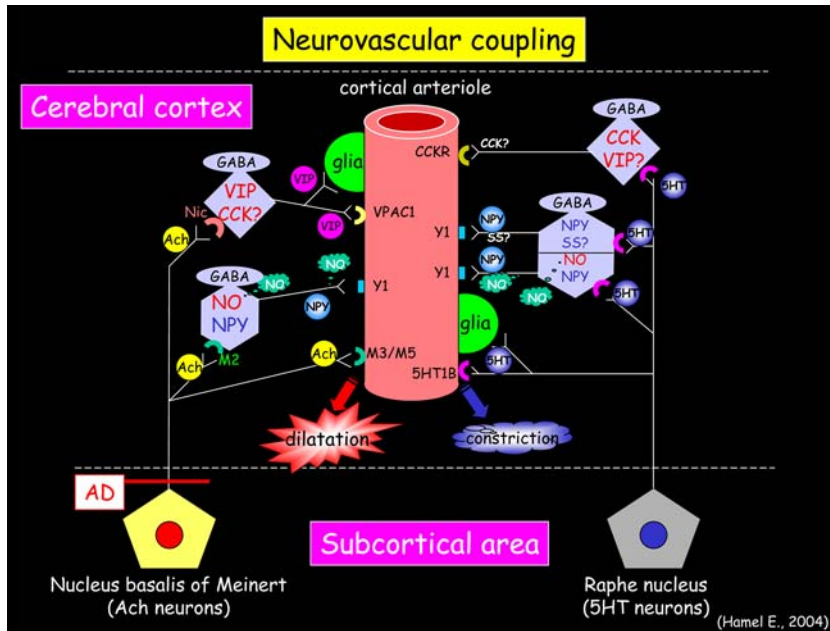


図2 大脳皮質血流の微小調節機構。マイネルト核からの刺激は脳血流増加の方向に働き、縫線核からの入力は脳血流低下の方向に働く。従ってアルツハイマー病でマイネルト核が傷害されると脳の血流バランスは低下に傾く。

これまでアルツハイマー病は神経細胞自体の老化によるものであり、脳循環障害とは本質的に異なる病態とされてきた。確かに大中血管の障害とは直接的な因果関係は証明できなかった。しかし最近の大規模臨床試験によって、高血圧や高脂血症などの生活習慣病のコントロールによる発症予防効果が明らかにされ(表1)、もはやアルツハイマー病は脳循環障害(図2)と無関係に進行する純粋な脳細胞障害といったようなものでは

ないという点が改めてトピックスとなっている(表2)。実際、脳血管障害とアルツハイマー病と境界領域の患者が多く存在することも明らかにされてきている(図3)。今日ようやく脳の循環障害と脳細胞障害の関係について、急性障害(脳梗塞、大中血管)と慢性進行性障害(老年期認知症、微小血管)との深い関連のなかで総合的に論じられる時代になってきたといえる(図4)。

表2 高脂血症とアルツハイマー病に関する最近の研究

臨床的研究			
発表年	患者数	結果	文献
1991		老人斑に ApoE 沈着	Brain Res.
1995		VLDL 受容体と AD 関連	Nat. Genet.
2000	1,364 人中、13% 未治療、11% スタチン、7% 非スタチン治療	未治療 0.72、非スタチン治療 0.96、スタチン治療 0.29	Lancet
2001	1,449 人	中年期コレステロール値 > 250 で高年期リスク 2.2 倍	BMJ
2003	10,355 人	2003 年認知症研究進行中	ALLHAT-LLT (2002)
2004	443 人	高 Ch と ApoE4 タイプが AD 症状促進	Neurology
基礎的研究			
発表年	患者数	結果	文献
2002	AD マウスに pravastatin 投与	脳 Ab 減少	J. Mol. Neurosci.
2003	マウスに高脂肪食	脳内 ApoEmRNA 上昇	J. Mol. Neurosci.
	Ch 負荷	AG/MG の細胞内・分泌性 ApoE 増加、スタチンにより抑制	
2004	AD マウスに高 Ch 食	細胞内 APP 増加、老人斑増加	Neurobiol. Dis.

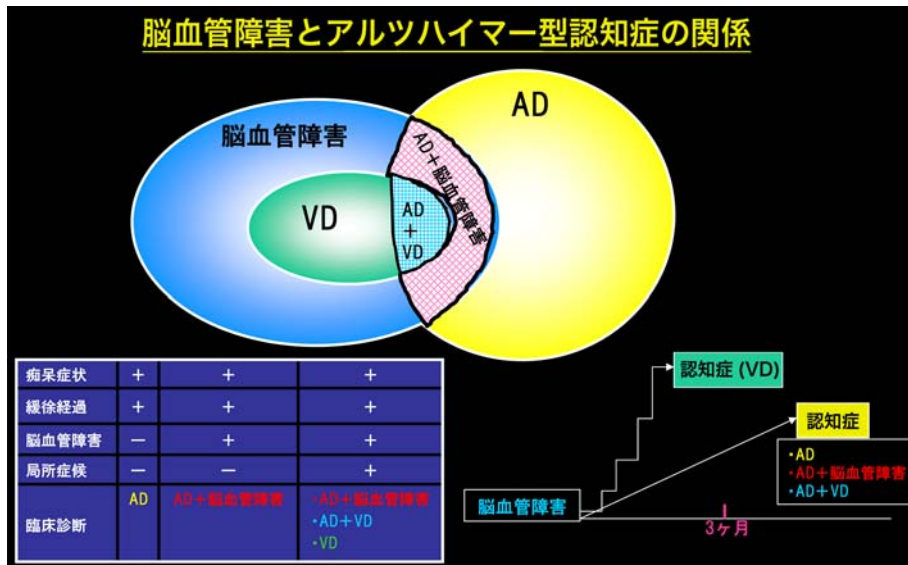
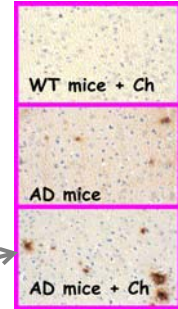


図3 脳血管障害とアルツハイマー型認知症の関係。

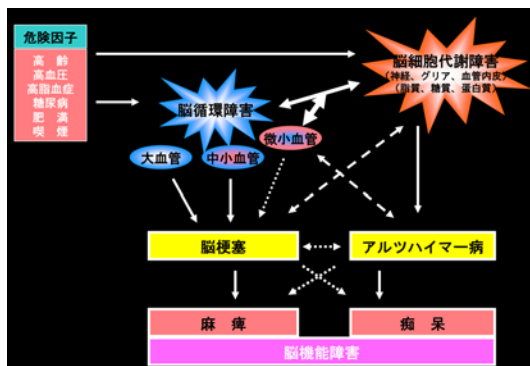


図2 脳の血管サイズ別の脳障害発生機序。微小血管障害は脳血管障害よりは認知症症状として発現しやすい。

この論文は、平成17年11月19日(土) 第16回東北老年期痴呆研究会で発表された内容です。