



# Vascular function in Alzheimer's disease and vascular dementia

立花, 久嗣

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2016-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6704号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006704>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



## Vascular function in Alzheimer's disease and vascular dementia

アルツハイマー型認知症と血管性認知症の血管機能

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻  
神 経 内 科 学

(指導教員：戸田達史教授)

立 花 久 嗣

### 背景・目的

アルツハイマー型認知症 (AD) は緩徐進行性で認知症にもっとも多くみられる疾患である。広範な研究が行われているが、AD 病態の詳細な機序は明らかになっていない。AD の病態を示す仮説としてアミロイドカスケード説がもっとも支持されている。アミロイド  $\beta$  タンパク ( $A\beta$ ) は活性酸素種の蓄積に貢献し、酸化ストレスを増大させ神経障害、認知障害を悪化させると考えられている。近年の疫学データにより動脈硬化危険因子が血管性認知症 (VaD) だけでなく AD のリスクも増加させる事が示されている。一方で血管内皮障害や動脈の硬化度などの血管機能評価と認知症の関連を調べた研究が散見されるが、一定の見解が得られていない。今回の研究ではいくつかの血管機能評価法を用いて血管機能と認知症の関係について検討した。

### 方法

対象は 2013 年 11 月から 2015 年 2 月に当院メモリークリニックに来院した 27 人の AD 患者、23 人の VaD 患者及びコントロールとして認知症に関わる既往のない知的活動性のある健常者 26 名である。AD の診断は DSM-V、NINCDS-ADRDA の診断基準を用いて行い頭部 CT、MRI で血管障害が明らかなものは除外した。脳血流 SPECT の所見も診断の参考にした。VaD は頭部 CT、MRI で血管病変を示唆する所見が明らかであり DSM-V と NINDS-AIREN の診断基準を満たす患者を VaD と診断した。また認知障害の原因として代謝性要因を除外するためスクリーニング採血を行い除外した。全般認知機能評価は Mini-Mental State Examination (MMSE) を用いて行った。神経内科医の間診から高血圧、糖尿病、脂質異常、肥満、喫煙といった動脈硬化危険因子、脳卒中の既往を確認した。血管機能を評価するために flow-mediated dilation (FMD)、ankle-brachial index (ABI)、cardio-ankle vascular index (CAVI)、intima-media thickness (IMT) を測定した。FMD は血管内皮依存性であり、血管内皮拡張機能を評価するために用いた。ABI、CAVI は動脈硬化度や動脈硬化病変を検出し、IMT は頸動脈の形態学的変化を検出する検査である。健常コントロール、認知症の全ての研究参加者に十分な説明の上、同意をとり、神戸大学病院の倫理委員会が認めたプロトコルに従い、ヘルシンキ宣言に基づき研究が行われた。

### FMD の計測

確立されたガイドラインに従い FMD は Unex 社の装置を用いて右上腕動脈で測定した。被験者には検査前の 6 時間の絶食及び検査前の喫煙、運動、血管作動薬の使用を行わないように指示した。FMD は静かな部屋で 10 分臥床安静後に行った。駆血帯で収縮期血圧より 50 mm Hg 高い圧で右前腕を 5 分間圧迫し駆血開放後に肘窩より 5 cm 近位の前腕動脈での血管拡張変化を計測した。 $FMD\% = \frac{\text{駆血後血管径} - \text{駆血時血管径}}{\text{駆血時血管径}}$

### ABI と CAVI の計測

フクダ電子社の VaSera VS-1500 を用いてカフを四肢におき、心音図を胸骨角、電極を上肢に設置し 10 分間の臥床安静後、計測した。CAVI は Bramwell-Hill の式によって自動的に計算された  $(CAVI = \ln(\text{収縮期血圧} / \text{拡張期血圧}) \times 2 \text{ 血管粘度} / \text{脈圧} \times \text{脈波伝導速度}^2)$ 。また ABI は足首収縮期血圧 / 上腕収縮期血圧から測定した。CAVI、ABI とも両側の平均値で評価した。

#### IMT の計測

ALOKA 社の ProSound α 10 のプローブを用いて、両側総頸動脈を描出し、IMT を超音波画像で体表面より動脈壁遠位側の総頸動脈分岐部より 1 cm 以上離れた隣接した片側 3 領域の両側 IMT の平均値を IMT 値とした。

#### 統計分析

3 群での連続変数は ANOVA を用いて比較した。多重比較は Tukey 法を用いた。カテゴリー変数はカイ二乗検定を使用した。MMSE と FMD の関連を調べるため Pearson の相関係数の検定を行った。FMD に影響する因子をしらべるため FMD を従属変数として、年齢、性別、教育歴や肥満、喫煙、高血圧、糖尿病、脂質異常の有無、MMSE の点数を独立変数とした重回帰分析を行った。 $p < 0.05$  を統計学的に有意とした。全ての統計解析は SPSS 22.0 (for Windows) を用いて行った。

### 結果

#### 患者背景

AD 群とコントロール群において患者背景に有意差は認めなかった。VaD 群はコントロール群と比較して糖尿病が有意に多かった ( $p < 0.001$ )。VaD 群は AD 群と比較して男性の比率、糖尿病、喫煙が有意に多かった (各々  $p < 0.05$ ,  $p < 0.001$ , and  $p < 0.05$ )。

#### 血管機能評価

各群の FMD 値 (平均 ± 標準偏差) の比較では、AD  $3.16 \pm 2.28\%$ 、VaD  $2.62 \pm 2.07\%$ 、NC  $5.94 \pm 2.49\%$  であり、AD 群、VaD 群はコントロール群に比べ FMD が有意に低値であった ( $p < 0.001$ )。FMD 以外の血管機能検査 (ABI/CAVI/IMT) では AD・VaD・Control 各群での差は見られなかった。

#### FMD と MMSE の関係

相関分析では FMD と MMSE の間に正の相関関係を認めた ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.472$ )。これに加えて重回帰分析では、FMD は動脈硬化因子とは独立して MMSE と有意に相関関係を認めた ( $p < 0.001$ )。

### 考察

動脈硬化危険因子である年齢、高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙、肥満は酸化ストレスや血管内皮障害と関連していることで知られている。また FMD は臨床的に動脈硬化疾患がなくても動脈硬化危険因子の持っている患者では低下を認める。今回我々の検討では AD 群で FMD の低下を認め、AD とコントロール群に動脈硬化危険因子に差がなかったことから、動脈硬化危険因子と関係がなく AD の病態に血管内皮障害が関連していることが考えられた。Dede らも動脈硬化危険因子のない AD 患者を対象にした研究で FMD の低下を認め、我々の結果と一致していた。Aβ はフリーラジカルを過剰産生するよう血管内皮障害を起こし中枢性にも末梢性にも毒性をきたす。さらに AD の代表的病理所見であるコリン作動性神経の脱落が、血管内皮障害をきたし血管拡張反応をきたす血管内皮からの NO の産生を減少させることによって動脈硬化危険因子と関係なく血管内皮障害に貢献しているかもしれない。脳循環における血管内皮障害を測定する直接的な手段はなく、FMD は末梢血管の血管内皮機能を評価する方法である。しかし、心血管疾患をもつ患者を対象にした FMD が頭部 MRI で白質病変の広がりに関連していたとする報告や、アセチルコリン注射の反応性が末梢血管でも中枢血管でも変わらなかったとする研究結果がある。これらの所見から末梢での血管内皮機能の評価が中枢の血管内皮の状態を間接的に評価できることを示唆している。

今回我々は FMD と MMSE の間には他の動脈硬化危険因子と独立して有意に関連のあることを示した。このことは血管内皮障害が認知機能障害と直接関連していることを示唆している。また pulse wave velocity (PWV) を用いた検討でも PWV 低下と認知症との関連が指摘されている。さらに、Gonzales らは FMD が右頭頂葉においてワーキングメモリー低下に関連した活性の低下と関連したと報告し、FMD と認知機能に対する脳血管反応の関連を示し、認知機能障害と血管内皮障害の関連を示唆している。

我々の研究では AD、VaD、コントロールの 3 群において ABI、CAVI、IMT の結果に差は認めなかった。FMD、ABI、CAVI、IMT は動脈硬化疾患の障害の指標になるが、これらの手段は動脈硬化の違った段階を測定している。FMD の低下は頸動脈のプラークに関連するが、Yan らの報告では FMD と IMT の間に必ずしも有意な関係が認められているわけではない。血管内皮は動脈壁硬化に重要な役割を果たし、動脈壁の形態変化は動脈硬化の重要な構成要素である。血管内皮障害は動脈硬化疾患の過程での基盤になり、FMD は動脈硬化の早期変化の 1 つの機序になる。今回の結果では、FMD の評価は ABI、CAVI、IMT などの血管機能評価法に比較して動脈硬化性変化を捉えるのにより鋭敏である事を示した。

### 結論

血管内皮障害は AD 病理に重要な役割を果たすことが示唆された。また、FMD は早期の動脈硬化性変化や早期の認知機能障害を検出するため ABI、CAVI、IMT など他の評価法に比較してより鋭敏な方法であると考えられた。FMD の増加を目的とした治療が患者の予後

を改善するかは今後の研究につなげたい。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第2606号	氏 名	立花 久嗣
論文題目 Title of Dissertation	<b>Vascular function in Alzheimer's disease and vascular dementia</b> アルツハイマー型認知症と血管性認知症の血管機能		
審査委員 Examiner	主 査 菅 良 一 郎 Chief Examiner 副 査 甲 村 美 乙 Vice-examiner 副 査 平 岡 健 一 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

はじめに:

アルツハイマー型認知症 (AD) は緩徐進行性で認知症にもっとも多くみられる疾患である。広範な研究が行われているが、AD 病態の詳細な機序は明らかになっていない。AD の病態を示す仮説としてアミロイドカスケード説がもっとも支持されている。アミロイド  $\beta$  タンパク ( $A\beta$ ) は活性酸素種の蓄積に貢献し、酸化ストレスを増大させ神経障害、認知障害を悪化させると考えられている。近年の疫学データにより動脈硬化危険因子が血管性認知症 (VaD) だけでなく AD のリスクも増加させる事が示されている。一方で血管内皮障害や動脈の硬化度などの血管機能評価と認知症の関連を調べた研究が散見されるが、一定の見解が得られていない。今回の研究ではいくつかの血管機能評価法を用いて血管機能と認知症の関係について検討した。

方法:

対象は2013年11月から2015年2月に当院メモリークリニックに来院した27人のAD患者、23人のVaD患者及びコントロールとして認知症に関わる既往のない知的活動性のある健常者26名である。ADの診断はDSM-V、NINCDS-ADRDAの診断基準を用いて行い頭部CT、MRIで血管障害が明らかなものは除外した。脳血流SPECTの所見も診断の参考にした。VaDは頭部CT、MRIで血管病変を示唆する所見が明らかでありDSM-VとNINDS-AIRENの診断基準を満たす患者をVaDと診断した。また認知障害の原因として代謝性要因を除外するためスクリーニング採血を行い除外した。全般認知機能評価はMini-Mental State Examination(MMSE)を用いて行った。神経内科医の間診から高血圧、糖尿病、脂質異常、肥満、喫煙といった動脈硬化危険因子、脳卒中の既往を確認した。血管機能を評価するためにflow-mediated dilation(FMD)、ankle-brachial index(ABI)、cardio-ankle vascular index(CAVI)、intima-media thickness(IMT)を測定した。FMDは血管内皮依存性であり、血管内皮拡張機能を評価するために用いた。ABI、CAVIは動脈壁硬化度や動脈硬化病変を検出し、IMTは頸動脈の形態学的変化を検出する検査である。健常コントロール、認知症の全ての研究参加者に十分な説明の上、同意をとり、神戸大学病院の倫理委員会が認めたプロトコルに従い、ヘルシンキ宣言に基づき研究が行われた。

結果:  
AD群とコントロール群において患者背景に有意差は認めなかった。VaD群はコントロール群と比較して糖尿病が有意に多かった ( $p<0.001$ )。VaD群はAD群と比較して男性の比率、糖尿病、喫煙が有意に多かった (各々  $p<0.05$ ,  $p<0.001$ , and  $p<0.05$ )。

血管機能評価

各群のFMD値(平均±標準偏差)の比較では、AD  $3.16 \pm 2.28\%$ 、VaD  $2.62 \pm 2.07\%$ 、NC  $5.94 \pm 2.49\%$ であり、AD群、VaD群はコントロール群に比べFMDが有意に低値であった ( $p<0.001$ )。FMD以外の血管機能検査 (ABI/CAVI/IMT) ではAD・VaD・Control各群での差は見られなかった。

#### FMDとMMSEの関係

相関分析では FMD と MMSE の間に正の相関関係を認めた ( $p < 0.001$ ,  $r = 0.472$ )。これに加えて重回帰分析では、FMD は動脈硬化因子とは独立して MMSE と有意に相関関係を認めた ( $p < 0.001$ )。

#### 結論：

動脈硬化危険因子である年齢、高血圧、糖尿病、脂質異常、喫煙、肥満は酸化ストレスや血管内皮障害と関連していることで知られている。またFMDは臨床的に動脈硬化疾患がなくても動脈硬化危険因子の持っている患者では低下を認める。今回の検討ではAD群でFMDの低下を認め、ADとコントロール群に動脈硬化危険因子に差がなかったことから、動脈硬化危険因子と関係がなくADの病態に血管内皮障害が関連していることが考えられた。今回、FMDとMMSEの間には他の動脈硬化危険因子と独立して有意に関連のあることを示した。このことは血管内皮障害が認知機能障害と直接関連していることを示唆している。またpulse wave velocity(PWV)を用いた検討でもPWV低下と認知症との関連が指摘されている。

AD、VaD、コントロールの3群においてABI、CAVI、IMTの結果に差は認めなかった。FMD、ABI、CAVI、IMTは動脈硬化疾患の障害の指標になるが、これらの手段は動脈硬化の違った段階を測定している。今回の結果では、FMDの評価はABI、CAVI、IMTなどの血管機能評価法に比較して動脈硬化性変化を捉えるのにより鋭敏である事を示した。血管内皮障害はAD病理に重要な役割を果たすことが示唆された。また、FMDは早期の動脈硬化性変化や早期の認知機能障害を検出するためABI、CAVI、IMTなど他の評価法に比較してより鋭敏な方法であると考えられた。

以上、動脈硬化危険因子が血管性認知症 (VaD) だけでなくADのリスクも増加させる事が示されているが、一方で血管内皮障害や動脈の硬化度などの血管機能評価と認知症の関連を調べた研究が散見され一定の見解が得られていないことから、今回の研究ではいくつかの血管機能評価法を用いて血管機能と認知症の関係について検討したものである。本研究においてFMDの評価はABI、CAVI、IMTなどの血管機能評価法に比較して動脈硬化性変化を捉えるのにより鋭敏である事が示され、血管内皮障害はAD病理に重要な役割を果たすことが示唆されたことから価値ある業績と認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。