

高血圧・高脂血症

羽生 春夫

はじめに

高血圧、糖尿病、高脂血症（脂質異常症）などの生活習慣病は脳卒中の危険要因となることから、認知症の中ではこれまで脳血管性認知症との関連で注目されてきた。さらに、最近の基礎的、臨床的研究によれば、これらはアルツハイマー病（AD）の発症や進展にも深く関与していることが明らかとなってきた^{1,2}。このことは、生活習慣病の観点からのアプローチがADの発症や進展の防止につながるとともに、ADの治療戦略を考える上で新たな切り口となり得る可能性を示している。本稿では、高血圧や高脂血

症とADとの関連について述べる。

高血圧

高血圧と認知機能障害との関連については、これまで疫学研究を中心に多くの報告がなされてきた。最近のOkinawa³の総説によれば、中年期における高血圧と老年期における重症高血圧や低血圧がADを含む老年期の認知症の発症に関連するという。

降圧薬の認知機能に及ぼす影響についても、多くの報告がなされている。表①に大規模臨床試験の成績を示す。SHEP試験では、サイア

① 降圧薬と認知機能（大規模臨床試験による成績）

	SHEP	Syst-Eur	PROGRESS	SCOPE
報告年	1991年	1998年、2002年	2003年	2003年、2005年
降圧薬	利尿薬 (ケロルタリド)	Ca拮抗薬 (ニトレンジピン)	ACE阻害薬 (ペリンドプリル)	ARB (カンデサルタン)
対象	60歳以上	60歳以上	30歳以上	70～89歳
症例数	4,736例	2,902例	6,105例	4,964例
期間	平均4.5年	中央値3.9年	平均3.9年	平均3.7年
結果	認知症の発症に有意な効果なし	認知症の発症を55%抑制（多くはアルツハイマー型）	脳卒中再発後の認知症を34%抑制	MMSE 24-28点の群で認知機能障害の進行を抑制

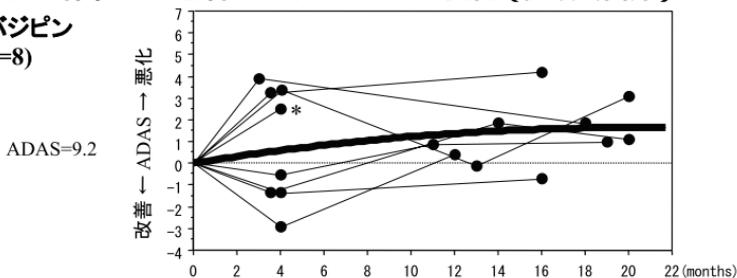
ザイド系利尿薬に認知症の発症を防止できるような効果は認められなかった。60歳以上の収縮期高血圧患者を対象としたSyst-Eur試験では、Ca拮抗薬であるニトレンジピンが認知症の発症を55%抑制し、しかもその多くはADであったと報告された。PROGRESS試験では、ACE阻害薬であるペリンドプリルが脳血管障害の再発に伴

う認知症のリスクを34%減少し、SCOPE試験のサブ解析でもアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の一つであるカンデサルタンがMMSE 24～28点の群で認知機能障害の進行を抑制できた¹と報告されている。

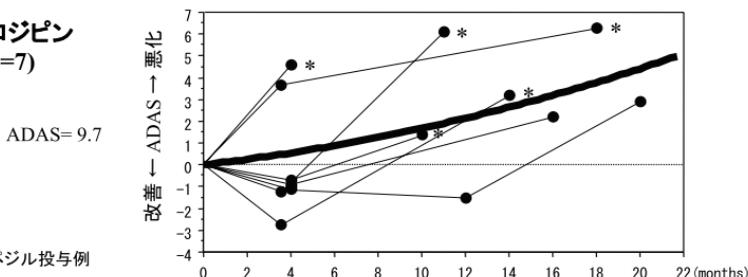
筆者らは、高血圧を伴う軽度認知障害（MCI）患者を対象にニルバジピンとアムロジピンの脳血流や認知機能に及ぼす影響を比較検討した。両者とも同じdihydropyridine系のCa拮抗薬である。前者は脂溶性、脳血管選択性、脳移行性などの点でニトレンジピンよりもさらに優れているが、後者は血液脳関門を通過しないといわれている。治療4カ月後では、ニルバジピン群で記憶障害（WMS-Rの論理的記憶・I）が改善し、SPEC-Tでも前頭葉の有意な血流上昇が認められたが、アムロジピン群では認知機能の改善は見られず、側頭葉の有意な血流低下が見られた¹。さらに、20カ月後までの認知機能の変化をADASで評価した結果、ニルバジ

② 高血圧を伴う MCI 患者における ADAS の変化 (多項式回帰)

ニルバジピン
(n=8)



アムロジピン
(n=7)



*ドネペジル投与例

ニルバジピン投与群は20カ月後まで ADAS の得点にほとんど変化が見られなかったが、アムロジピン投与群の多くは悪化していった。ニルバジピン投与群の8例中、進行しドネペジルを投与されたのはわずか1例のみであったのに対して、アムロジピン投与群では7例中5例が進行し、ドネペジルが投与された。

ピン群の多くは認知機能障害の悪化が見られなかったのに対して、アムロジピン群の多くは悪化が見られ、ADへとconvertした(図②)。この相違について、両薬剤の脳浸透性の違いが考えられる。さらに、最近のAPPトランスジェニックマウスを用いた研究によれば、ニルバジピンはA 沈着と関連した脳血流障害を改善し、さらに脳内A 量も減少させたという。

その他に、脳への浸透性の高いACE阻害薬(ペリンドプリル、カプトプリル)がADの進行を抑制したという報告や、高齢高血圧患者を対象とした検討ではあるが、ARBの一部(ロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン)についても、それぞれ対照薬(サイアザイド系利尿薬、

遮断薬、ACE阻害薬)と比較し、記憶を含む認知機能検査で有意な改善が得られている。アンジオテンシンⅡがアセチルコリンの放出や海馬における長期増強効果を抑制することから、その阻害作用を有する降圧剤には、記憶障害の改善作用が期待される。またAPPTランスジエニックマウスを用いた実験でも、バルサルタンが脳内A₁沈着量をコントロールの約30%にまで抑制したとする報告も見られる⁴⁾。

今後多数例での臨床試験による確認が必要と考えられるが、降圧剤の中には降圧効果以外にAD病変を軽減する効果が期待できるものもありそうである。

高脂血症

コレステロール代謝異常がA_βの産生や凝集、神経細胞変性に関与しているという基礎実験のデータは数多いが、臨床レベルでは、コレステロールとAD発症との関連について一致した成

績は得られていない¹⁾²⁾。

ADとの関連について肯定的な報告と否定的な報告が見られる。相反する成績が見られた理由として、血清コレステロール測定の時期と認知症発症との時間的な関連が挙げられるが、さらに血液脳関門によって隔絶された脳内と末梢のコレステロール代謝の違いなどの問題も挙げられよう。

治療に関しても、コレステロール値を下げるべきか否か、スタチンの投与がADの発症抑制に有用か否か、など一定のコンセンサスは得られていない。Wolozinら⁵⁾、Jickら⁶⁾によって、スタチン服用者は非服用者に比べてAD発症率の有意な低下が見られたという報告がなされ、大きな関心を呼んだ。しかし、スタチンの脳内移行の問題やcase-controlデザインに問題があるとの指摘もなされた。その後、大規模前向き臨床試験の成績が報告された。心血管系の疾患やリスクを有する患者を対象としたHPS (Heart

③ スタチンと認知機能（無作為化対照比較試験）（文献7）を一部改変）

Study	n	Mean age (years)	Subjects	Statins	Follow-up	Results
Muldoon et al. (2000)	194	46	Hypercholesterolemia	Lovastatin	6 months	Negative
Muldoon et al. (2004)	283	54	Hypercholesterolemia	Simvastatin	6 months	Negative
PROSPER study (2002)	5,804	75	CVD/smoking/DM/HT	Pravastatin	3.2 years	Negative
HPS Collaborative Group (2004)	20,536	64	CVD/smoking/DM/HT	Simvastatin	5.3 years	Negative
Simons et al. (2002)	37	68	Mild to moderate AD	Simvastatin	26 weeks	better MMSE
Sparks et al. (2005)	63	79	Mild to moderate AD	Atrovastatin	12 months	better ADAS-cog, NPI, GDS

Miida et al. *Curr Opin Lipidol* 16, 619 ~ 623 (2005) を一部改変

Protection Study)では、シンバスタチン服用群とプラセボ服用群の間で認知機能に有意差が見られなかった。同じように、PROSPER the Prospective Study of Pravastatin in Elderly at Risk)の二次解析でも、プラバスタチン服用群とプラセボ服用群の間で認知機能に有意差は見られなかった。これらの報告でも、認知機能検査法、治療期間、スタチン投与量を含む研究デザインの問題などが指摘されている。一方、軽度から中等度のADを対象とした最近の無作為化対照比較試験では、シンバスタチンやアトロバスタチン服用群で、認知機能の悪化や行動障害の増悪がプラセボ群より有意に緩和されたとする報告もある(表③)。最近の病理学的研究でも、スタチン投与群では非投与群と比べて神経原線維変化や老人斑は有意に少なかったと報告されている。スタチンには血管内皮機能の改善、血栓形成の抑制、抗炎症作用などの多面的効果が知られており、神経保護的に作用する可能性もあ

る。スタチンのAD発症予防効果については、まだ多くの検討の余地が残されている。

おわりに

ADと高血圧、高脂血症との関連について、とくに治療の観点から述べた。老年期のAD患者では、高血圧、糖尿病、高脂血症を合併する頻度が高く、筆者らのもの忘れ外来における調査でも、高血圧が42%、糖尿病(IGTを含む)が20%、高脂血症が48%合併して見られた。老年者の診療に際しては全人的かつ総合的な医療が求められるが、生活習慣病の治療や管理がADの進行防止や予防、治療などの点でさらに重要であることを強調したい。

(東京医科大学 准教授 老年病科)

文献

- 1) 羽生春夫：老年医学としての認知症治療を再考する。老年精神医誌 19、93～99(2008)
- 2) 羽生春夫：岐路に立つ糖尿病、糖尿病や高脂血症と

認知症の関連性はありますか。クリニシアン558、475～482(2007)

- 3) Qin, C., et al.: The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol.*, 4, 487～499(2005)
- 4) Wang, J., et al.: Valsartan lowers brain β -amyloid protein levels and improves spatial learning in a mouse model of Alzheimer disease. *J. Clin. Invest.*, 117, 3393～3402(2007)
- 5) Wolozin, B., et al.: Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl co-enzyme A reductase inhibitors. *Arch. Neurol.*, 57, 1439～1443(2000)
- 6) Jick, H., et al.: Statins and the risk of dementia. *Lancet*, 356, 1627～1631(2000)
- 7) Miida, T., et al.: Can statin therapy really reduce the risk of Alzheimer's disease and slow its progression. *Curr. Opin. Lipidol.*, 16, 619～623(2005)
- 8) Li, G., et al.: Statin therapy is associated with reduced neuropathologic changes of Alzheimer disease. *Neurology*, 69, 878～885(2007)