

頸動脈内膜剥離術を用いた脳循環不全性認知症とアルツハイマー病の関連の解明

小笠原邦昭

岩手医科大学

【研究の背景】

本邦では、高齢化とともに認知症患者が急増している。認知症はその原因から種々分類されているが、本邦では脳血管性とアルツハイマー病が2大原因である。両病態は以前より異なる病態とされてきた。しかし最近の疫学研究で、脳血管性認知症の発症・進行リスクである血管因子がアルツハイマー病においてもリスク因子であることが示され、両者は関連があることが示唆された(Neurology 2009)。また最近の基礎研究にて、頸動脈狭窄により慢性脳循環不全をもつ動物モデルで脳アミロイド沈着が促進され(Methods Mol Biol 2014, PLoS ONE 2011)、脳アミロイド沈着の増加に比例して大脳障害が出現することが示された(JCBFM 2013)。さらに、薬物による脳循環の改善が脳からのアミロイドの排出を促すことも動物実験で示唆されている(Ann Clin Transl Neurol 2014)。これらの結果を解釈する上で key となるのは、最近提唱された“脳のリンパ系”すなわち、glymphatic system である。このシステムはニューロンあるいはグリアに蓄積したアミロイドを髄液腔に排出する機構であり、脳内微細動脈の拍動が駆動力と考えられている(Acta Neuropathol 2009)。以上より「頸動脈狭窄による脳循環不全が脳からのアミロイドの排出を阻害し、沈着したアミロイドが脳障害をきたし、認知症をきたす」こと、および「頸動脈狭窄を除去することによる脳循環不全の改善により、アミロイドの排出が促され、可逆的な脳障害が改善し、認知機能が改善する」ことが作業仮説として立てられる。

一方、高齢化に伴い動脈硬化による頸部頸動脈狭窄症も急激に増加している。この病変に対する外科治療である内膜剥離術(carotid endarterectomy: CEA)は、一定の条件の基に薬物治療単独に比して脳梗塞発症あるいは再発予防効果が有意に高いことが多数の大規模研究にて証明されている。われわれは本手術は頸動脈の狭窄部を解除することで 25%の症例で脳循環不全が改善するが、その半数でしか認知機能が改善しないことを報告してきた(Cerebrovasc Dis 2010)。さらに「術前脳血流の低下がCEA後認知機能改善の予知因子」(Neurol Med Chir 2012)、「CEA後認知機能が改善した症例では、¹⁸F-fluorodeoxy glucose PET 上手術側大脳半球における糖代謝が改善する」(J Neurosurg 2015)ことも証明した。

さらに、われわれの施設では、ヒトにおける脳アミロイド沈着の程度を種々のトレーサを用いた PET で画像化でき([Brain Behav](#) 2013)、認知機能の悪化・改善の定義を複数の神経心理検査を用いて可能にしている(Neurol Med Chir 2012)。

そこで、本研究では動物実験で示唆された「頸動脈狭窄による脳循環不全が脳からのアミロイドの排出を阻害し、沈着したアミロイドが脳白質障害をきたし、認知症をきたす」こと、および「頸動脈狭窄を除去することによる脳循環不全の改善により、アミロイドの排出が促され、可逆的な脳障害が改善し、認知機能が改善する」ことがヒトでも成り立つかどうか上記の計測法を用いて検証する。

【目 的】

頸部頸動脈狭窄による脳循環不全をもつ症例に対し、PET 上の脳内アミロイドの沈着程度、認知機能を頸動脈内膜剥離術前後に施行し、「頸動脈狭窄による脳循環不全が脳からのアミロイドの排出を阻害し、沈着したアミロイドが脳障害をきたす」かどうかおよびその可逆性を検証する。

【方 法】

CEA を行う一側性病変症例を対象とした。全例に術前に脳血流 SPECT を行い、脳循環不全をもつ症例を選択した。これらの症例に対し、術前に ^{15}O -gas PET および脳アミロイド沈着を画像化できる ^{18}F -Florbetapir PET を行った。神経心理検査として、Wechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R)、Wechsler memory scale-revised (WMS-R)、Rey test を行った。CEA 後 3 カ月後に同検査を繰り返した。 ^{15}O -gas PET および ^{18}F -Florbetapir PET 画像の解析は SPM2 を基本とした画像標準化テンプレートである 3D-SRT を用いて解析した。神経心理検査結果はわれわれのこれまでの定義 (Neurol Med Chir 2012, Neurol Med Chir 2013) に従い、術後認知機能「改善」と「不変」に分類した。最終的に、1) 術前 ^{15}O -gas PET 上の脳循環代謝所見と術前 ^{18}F -Florbetapir PET 上の脳アミロイド沈着の程度の関連、2) 術後認知機能「改善」と「不変」における術前 ^{18}F -Florbetapir PET 上の脳アミロイド沈着の程度の関連、3) 術後認知機能「改善」と「不変」における術前後 ^{15}O -gas PET 上の脳循環代謝変化、術前後 ^{18}F -Florbetapir PET 上の脳アミロイド沈着変化の関連を明らかにした。

【結 果】

病変側に脳循環不全をもつ 4 症例の術前後に全検査を施行した。 ^{15}O -gas PET 上は病変側は全例貧困灌流を呈していた。 ^{18}F -Florbetapir PET 上 4 例とも健側に比して病変側大脳半球のアミロイド沈着の程度は同等であった。術後 4 例とも ^{15}O -gas PET 上病側大脳半球の貧困灌流は消失し、脳循環は改善した。脳循環の改善が良好であった 2 例は術後 ^{18}F -Florbetapir PET 上健側に比して病変側大脳半球のアミロイド沈着は減少していた。脳循環の改善が比較的軽度であった 2 例は術後 ^{18}F -Florbetapir PET 上健側に比して病変側大脳半球のアミロイド沈着は変化がなかった。 ^{18}F -Florbetapir PET 上健側に比して病変側大脳半球のアミロイド沈着が減少した 2 例は認知機能の術後改善が見られたが、後の 2 例は不変であった。

【考 察】

上記の結果は、「1) 慢性脳循環不全は大脳半球のアミロイド沈着を促進しない、2) 慢性脳循環不全の改善は大脳半球のアミロイドを洗い流す、3) 大脳半球のアミロイドが洗い流された場合には認知機能が改善する」ことを示唆している。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究では脳循環不全による脳血管性認知症とアルツハイマー病との関連は明らかにされなかったが、何らかの方法で慢性脳循環不全を改善させるとアミロイドが洗い流され認知機能が改善することを示唆しており、「アルツハイマー病においては脳循環不全という介入で認知機能が改善する」可能性が期待できる。

【参考・引用文献】

1. Takahashi T, Kobayashi M, Fujiwara S, Kubo Y, Terasaki K, **Ogasawara K**. Decrease in ^{18}F -Florbetapir Accumulation in the Cerebral Hemisphere With Hypoperfusion and Misery Perfusion Due to Chronic Atherosclerotic Occlusion of the Internal Carotid Artery. Clin Nucl Med. 2020 Feb;45(2):e115-e116. doi: 10.1097/RLU.0000000000002774.
2. **Ogasawara K**, Fujiwara S, Chida K, Terasaki K, Sasaki M, Kubo Y. Reduction in amyloid β deposition on ^{18}F -florbetapir positron emission tomography with correction of cerebral hypoperfusion after endarterectomy for carotid stenosis. Am J Nucl Med Mol Image. In press.