〈症例報告〉

Nilvadipine と PPAR γ アゴニストの併用により認知機能や脳血流量が改善した 早期アルツハイマー病の 1 例

佐藤 友彦   羽生 春夫   赤井 知高
高崎   朗   櫻井 博文   岩本 俊彦

要 約 症例は 76 歳の男性で、高血圧と糖尿病を合併した早期アルツハイマー病 (AD) である。前医で投薬されていた降圧薬 (Ca 拮抗薬の nifedipine と β 遮断薬の betaxolol) を Ca 拮抗薬の nilvadipine とアンギオテンシン II 受容体拮抗薬である telmisartan に変更し、さらにインスリン抵抗性改善薬の pioglitazone を併用した。約 6 カ月後には、verbal fluency (1 分間の動物名や野菜名の想起) や frontal assessment battery で改善がみられ、脳血流 SPECT でも前頭葉や側頭頭頂葉で血流の改善が認められた。本症例は、脳移行性の高い nilvadipine とペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 (PPAR) γ 作用を有する pioglitazone や telmisartan の併用が認知機能や脳血流の改善に有効であったと考えられ、これら治療薬の AD に対する効果について考察を加えた。

Key words : アルツハイマー病, 糖尿病, 高血圧, Nilvadipine, PPAR γ アゴニスト

(日老医誌 2008 ; 45 : 428-433)

緒 言

高血圧, 糖尿病, 脂質異常症などの心血管系危険因子は、脳卒中の発症リスクとなることから、従来認知症の中でも血管性認知症の危険要因と考えられてきた。一方、最近の基礎的、臨床的研究によれば、これらは血管性認知症ばかりではなく、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD と略す) の発症や進展にも深く関与していることが明らかとなりつつある。さらに、降圧薬の一部やインスリン抵抗性改善薬、スタチン等が AD の発症を抑え、あるいは認知機能障害の進行を抑制するといった報告もみられるなど、治療との関連からも注目を集めている¹⁾。

今回我々は、高血圧と糖尿病を合併した早期 AD の患者に、前医で処方されていた降圧薬である Ca 拮抗薬の nifedipine と β 遮断薬の betaxolol から同じ Ca 拮抗薬でも脳移行性の高い nilvadipine とアンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker, ARB) の telmisartan に切り替え、さらにインスリン抵抗性改善薬である pioglitazone を併用し、認知機能や脳血流量

の変化を観察した。約 6 カ月後には、認知機能や脳血流量の改善が認められ、これら治療薬の AD に対する効果について、考察を加え報告する。

症 例

症例 : 76 歳, 男性。

主訴 : もの忘れ。

既往歴 : 68 歳時, 胃潰瘍により胃の部分摘出術を受けた。70 歳時より, 高血圧症にて内服加療中。74 歳時に高血糖を指摘されたが, 薬物治療は受けていない。

家族歴 : 特記事項なし。

教育歴 : 14 年。

現病歴 : 税理士事務所を経営し, 息子達による手伝いもあり, 仕事は問題なくこなしてきた。昨年より腰痛 (変形性腰椎症) が出現し, 歩行に支障をきたすようになってきた。同時期より, 数分前のことを何度も聞いたり, メガネや手帳などの置き忘れやしまい忘れが目立つようになってきた。記憶障害の進行とともに意欲の低下もみられるようになってきた。妻と二人暮らしで, 家庭内における日常生活に支障はなかったが, 仕事上のミスがみられ始めるようになったため, 精査のため当科を受診した。

初診時所見 : 身長 158 cm 体重 61 kg BMI 24.5 血圧 136/78 mmHg 脈拍 76/分, 整。意識清明。胸部に

T. Sato, H. Hanyu, T. Akai, A. Takasaki, H. Sakurai, T.

Iwamoto : 東京医科大学老年病科

受付日 : 2008. 1. 25, 採用日 : 2008. 3. 26

第 46 回日本老年医学会関東甲信越地方会推薦論文

表 1 治療前後の臨床検査成績の変化

	治療前	治療後
血圧	136/78 mmHg	138/72 mmHg
HbA1c	6.1 %	5.9 %
空腹時血糖値	121 mg/dl	110 mg/dl
空腹時血中インスリン値	13.1 μ U/dl	3.4 μ U/dl
HOMA-R	3.9	1.0
認知機能検査		
MMSE	25	25
ADAS-Jcog 総合点	12.0	12.0
単語再生	6.3	6.3
単語再認	4.7	4.3
FAB	11	13
Verbal fluency 動物	7	15
野菜	4	8

異常はなく、腹部に手術痕を認める以外明らかな異常所見なし。下腿浮腫なし。礼節は保たれ、日常会話に支障ない。昨日の夕食や天気を聞いても答えられないが、本人はこれをほとんど気にしていない様子であった。明らかなうつ症状はない。脳神経系に異常なし、上肢の運動系にも異常を認めないが、下肢筋力は全般的に低下し、独歩は可能だが、片足立ち試験は不安定であった。Mini-Mental State Examination (MMSE) は 25/30 点 (遅延再生 - 3, 時間の見当識 - 2), Geriatric Depression scale-15 は 1/15 点であった。

一般検査: 血算・生化学 (電解質・肝機能・腎機能等), 甲状腺機能, ビタミン B12 値は正常範囲内であった。HbA1c, 空腹時血糖値は軽度の上昇, 血中インスリン値・HOMA-R (Homeostasis Model Assessment insulin resistance index) は高値であった (表 1)。

アポリポ蛋白 E フェノタイプ: E 4/3。

心電図: 特記すべき所見なし。

胸部 X 線写真: 有意な所見なし。

脳画像所見: MRI (magnetic resonance imaging) の T2 強調軸位像では、虚血性病変や粗大病変はみられなかったが、側脳室の拡大を認めた。T1 強調冠状断像では、海馬や海馬傍回の萎縮を認め、voxel-based morphometry のソフトウェアの一つとして開発された VSRAD (Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease)²⁾では z-score が 2.37 と高く、内嗅野皮質の萎縮を認めた (図 1)。脳血流 SPECT (single photon emission CT) は N-isopropyl-p- [¹²³I]-iodoamphetamine を用い、3-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP)³⁾にて解析した。左側優位の頭頂側頭葉、後部帯状回から楔前部、さらに前頭葉連合野にかけて有意な血流低下を認めた (図 2 左)。

治療経過: 本症例は、進行性の記憶障害がみられ、他に認知症を引き起こす原因病変がないこと、特徴的な MRI や SPECT 所見などを総合的に考えて早期のアルツハイマー病と診断した。ただし、認知機能障害がほぼ記憶領域に限定し、他の認知機能には有意な異常を認めなかったことから、NINCDS-ADRDA の診断基準では possible 例と考えられる。高血圧は、前医で Ca 拮抗薬の nifedipine 20 mg/日と β 遮断薬の betaxolol 10 mg/日にて加療され、130~135/80~85 mmHg 前後にコントロールされていたが、認知機能改善を期待して Ca 拮抗薬の nilvadipine 8 mg/日と ARB の一つである telmisartan 20 mg/日に変更した。さらに、糖尿病は食事療法のみで HbA1c が 6.1% とコントロールされていたが、肥満傾向であること、空腹時インスリン値が高く、HOMA-R が 3.9 とインスリン抵抗性の存在が示唆されたため、pioglitazone 15 mg/日を追加投与し、約 6 カ月間観察した。

降圧薬の変更後、収縮期、拡張期ともに安定した血圧値が得られた。さらに、空腹時血糖は 121 mg/dl から 110 mg/dl へ、HbA1c は 6.1% から 5.9% へと軽度の改善がみられ、高インシュリン状態 (13.1 μ U/ml から 3.4 μ U/ml) と HOMA-R (3.9 から 1.0) の著明な改善を認めた。

認知機能検査では MMSE や ADAS (Alzheimer's disease assessment scale)-Jcog で変化を認めなかったが、FAB (Frontal assessment battery) は 11 点から 13 点と軽度の改善を示し、verbal fluency でも 1 分間の動物名の想起が 7 から 15 へ、野菜名の想起が 4 から 8 へと著しい改善を認めた。

SPECT は、3D-SSP で解析後、stereotactic extraction estimation 法⁴⁾を用いて各領域の z-score の平均値を自動的に求めた。ここでは、z-score が高くなるほど血流低下が大となることを示す。治療前にみられた頭頂側頭葉や前頭葉の血流低下は明らかに改善し、各領域の z-score の平均値は特に左側の前頭葉や側頭葉、頭頂葉で低下した (図 2 右)。

なお、治療によって仕事上で新たな変化はみられなかったが、介護者によれば、自発的に散歩に出る、発語が増えた、休日にボーとすることが少なくなった、などの意欲の改善がみられたと報告された。

考 察

AD の治療薬として、現在本邦で使用できるのは cholinesterase 阻害薬の塩酸 donepezil のみである。本症例は AD の病初期であり、はじめに高血圧や糖尿病

初診時 MRI画像

Coronal T2

Axial T1

VSRAD (Z score2.37)

図1 初診時の頭部MRI

(特に高インスリン血症)のコントロールを得ることが重要と考え、前述したような降圧剤の変更やインスリン抵抗性改善薬を投与した。その結果、約6カ月後には、MMSEやADAS-Jcogで有意な変化を認めなかったが、FABで軽度の改善が、verbal fluencyは動物名、野菜名ともに著しい改善がみられた。筆者らの認知症における学習効果を検討した成績では、軽度認知障害(mild cognitive impairment, MCIと略す)のうち側頭頭頂葉の血流低下がみられた high risk 患者では1週間後に同じ認知機能検査を行っても、全く改善はみられなかった⁵⁾。したがって、本症例のような早期ADでも学習効果はみられないものと推測され、認知機能スコアの改善は治療効果によるものと考えられた。Verbal fluencyにはcategory fluencyやletter fluencyなどがあるが、これらはもともと失語症や前頭葉損傷患者で多く利用されてきた。しかし、動物名や野菜名というcategoryによる語想起課題は意味記憶と関連することから、早期AD

患者の検出にも有用とされ⁶⁾、実際にletter fluencyは前頭葉機能と、category fluencyは側頭葉機能と関連するとされている⁷⁾。したがって、FABやverbal fluencyによるスコアの改善は、SPECTで確認された前頭葉から側頭頭頂葉を含む広範な領域の血流改善とも矛盾しないと考えられる。

降圧薬の認知機能に対する影響については、これまで多くの検討がなされ、大規模臨床試験の成績も発表されている。この中で、ヨーロッパ収縮期高血圧試験(Syst-Eur試験)⁸⁾では、dihydropyridine系のCa拮抗薬であるnitrendipineが認知症の発症を約55%抑制し、しかもその多くはADであったと報告された。本症例で投与されたnilvadipineは、脂溶性、脳血管選択性、脳移行性などの点でniterndipineよりもさらに優れた降圧剤であるとされている⁹⁾。Parisら¹⁰⁾は、APP(amyloid precursor protein)トランスジェニックマウスでは、Aβ沈着と関連した脳血流障害が認められるが、本薬剤の投与に

初診時

右外側

左外側

治療6ヵ月後

右外側

左外側

Z-scoreの変化

	初診時		治療6ヶ月後	
	右大脳半球	左大脳半球	右大脳半球	左大脳半球
前頭葉	1.26	1.58	0.92	1.00
頭頂葉	1.07	1.88	0.85	1.14
側頭葉	1.09	1.86	0.97	1.32
後頭葉	0.73	0.79	0.43	0.65
大脳辺縁系	1.10	1.48	1.05	1.07

図2 初診時と治療6ヵ月後の脳血流 SPECT の変化

よって脳血流障害が改善することを報告し、Iwasaki ら¹¹⁾は、虚血負荷に加えて A β を注入されたラットでは、nilvadipine の投与後に空間記憶の改善とアポトーシスの抑制がみられたことから、AD の進行抑制が期待される薬剤である可能性を報告している。筆者らは、高血圧を伴う MCI 患者を対象に、nilvadipine と同じ dihydropyridine 系の Ca 拮抗薬であるが脳血液関門を通過しない amlodipine について認知機能および脳血流へ及ぼす影響を比較検討した。その結果、amlodipine 群と比べて、nilvadipine 群では4ヵ月後に主に前頭葉の血流改善がみられ¹²⁾、さらに20ヵ月間の長期投与試験ではADへのコンバート例が有意に少なかったことを報告した¹³⁾。このことは、同じCa拮抗薬でも脳移行性の高いnilvadipine には脳保護的な効果があることを示唆している。同じように、脳への浸透性が高いアンギオテンシン変換酵素(angiotensin-converting enzyme, ACE)阻害薬¹⁴⁾やARBの中で、降圧作用以外に認知機能に対する効果が期待される薬物も報告されている。例えば、telmisartan は、ARBの中でも脂溶性が高く、脳血液関門を通過することが知られているが、さらに後述するべ

ルオキシソーム増殖因子活性化受容体(peroxisome proliferator activated receptor, PPAR) γ 作用も有することから¹⁵⁾、nilvadipine との併用により脳保護的な作用を果たした可能性が高い。実際に、高齢高血圧患者を対象に、telmisartan と ACE 阻害薬の lisinopril を24週間投与し認知機能を比較した成績でも、前者で記憶や注意力を含む認知機能の有意な改善がみられたとの報告がある。

最近、糖尿病とAD発症との関連が注目されている。糖尿病に伴う脳梗塞や動脈硬化などの血管要因に加えて、高インスリン血症やインスリン抵抗性を含む代謝要因が、ADの病理過程に関与するメカニズムが明らかとなりつつある¹⁾。さらに、治療との関連においても、インスリン抵抗性改善薬としてのthiazolidine系誘導体は、PPAR γ の活性化を介してその作用を発現しているものと考えられているが、この作用がAD病変を軽減するという研究成績が集積されつつある。例えば、PPAR γ アゴニストには炎症性サイトカインの抑制¹⁶⁾、 β セクレターゼの抑制¹⁷⁾、インスリン分解酵素の低下抑制¹⁸⁾、A β クリアランスの亢進¹⁹⁾、タウ蛋白のリン酸化抑制²⁰⁾などを介して、AD脳の病理学的変性を軽減する

作用が報告されている。最近、軽症 AD や MCI 患者を対象として 6 カ月間の rosiglitazone とプラセボによる無作為二重盲検試験が行われた²¹⁾。その結果、rosiglitazone 投与によって記憶や注意力の改善が得られ、現在日本を含む国際的な臨床試験が行われている。Pioglitazone の AD 患者に対する効果については、本邦でも 6 カ月の治療後に MMSE の改善がみられたとする高齢者糖尿病の 1 例報告があるが²²⁾、rosiglitazone と比べて脳移行性が認められており、同じように PPAR γ アゴニストとして、本症例の認知機能や脳血流の改善につながったものと推察される。

前述した各薬剤はそれぞれ、AD に対する disease modifier としての役割が期待されるが、その作用はごくわずかであろうと推察される。したがって、すべての患者で、有意な認知機能障害の改善が得られるとは限らず、今後最大の治療効果を得るためには、どのような薬剤の組み合わせが最適となるかなどの点も含めて検討する必要がある。

最後に、老年期の AD 患者では、高血圧、糖尿病、脂質異常症などを合併する頻度が高く、これら生活習慣病の治療や管理が進行防止や予防などの点で重要であることはいうまでもない。したがって、全人的かつ総合的な医療が求められるが、生活習慣病の観点からのアプローチが AD の治療戦略を考える上で新たな切り口となる可能性がある。

文 献

- 羽生春夫：認知症治療を再考する。生活習慣病の観点で認知症治療を再考する。老年精神医学 2008; 19: 93-99.
- Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, Ohnishi T, Hirao K, Yamashita F, et al.: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 2005; 382: 269-274.
- Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995; 36: 1238-1248.
- Mizumura S, Kumita S, Cho K, Ishihara M, Nakajo H, Toba M, et al.: Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: Assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation. *Ann Nucl Med* 2003; 17: 289-295.
- Hanyu H, Sakurai H, Hirao K, Sato T, Iwamoto T: Difference in practice effects depending on cerebral perfusion pattern in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23: 111-112.
- Monsch AU, Bondi MW, Butters N, Salmon DP, Katzman R, Thal LJ: Comparisons of verbal fluency tasks in the detection of dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1992; 49: 1253-1258.
- Jones S, Laukka EJ, Backman L: Differential verbal fluency deficits in the preclinical stages of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cortex* 2006; 42: 347-355.
- Forette F, Seux M-L, Staessen JA, Thijs L, Babarskiene M-R, Babeanu S, et al.: The prevention of dementia with antihypertensive treatment. New evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2046-2052.
- Ohtsuka M, Ono T, Hiroi J, Esumi K, Kikuchi H, Kumada S: Comparison of the cardiovascular effect of FR342235, a new dihydropyridine, with other calcium antagonists. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 1074-1082.
- Paris D, Quadros A, Humphrey J, Patel N, Crescentini R, Crawford F, et al.: Nilvadipine antagonizes both A β vasoactivity in isolated arteries, and the reduced cerebral blood flow in APPsw transgenic mice. *Brain Res* 2004; 999: 53-61.
- Iwasaki K, Egashira N, Takagaki Y, Yoshimitsu Y, Hatip-Al-Khatib I, Mishima K, et al.: Nilvadipine prevents the impairment of spatial memory induced by cerebral ischemia combined with β -amyloid in rats. *Biol Pharm Bull* 2007; 30: 698-701.
- Hanyu H, Hirao K, Shimizu S, Iwamoto T, Koizumi K, Abe K: Favourable effects of nilvadipine on cognitive function and regional cerebral blood flow on SPECT in hypertensive patients with mild cognitive impairment. *Nucl Med Commun* 2007; 28: 281-287.
- Hanyu H, Hirao K, Shimizu S, Sato T, Kiuchi A, Iwamoto T: Nilvadipine prevents cognitive decline of patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22: 1264-1266.
- Ohrui T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, Matsui T, Maruyama M, Niwa K, et al.: Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004; 63: 1324-1325.
- Benson SC, Pershadsingh HA, Ho CI, Chittiboyina A, Desai P, Pravenec M, et al.: Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPAR γ -modulating activity. *Hypertension* 2004; 43: 993-1002.
- Sastre M, Dewachter I, Rossner S, Bogdanovic N, Rosen E, Borghgraef P, et al.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs repress beta-secretase gene promoter activity by the activation of PPAR γ . *PNAS* 2006; 103: 443-448.
- Heneka MT, Sastre K, Dumitrescu-Ozimek L, Hanke A, Dewachter I, Kuiperi C, et al.: Acute treatment with PPAR γ agonist pioglitazone and ibuprofen reduces glial inflammation and A β 1-42 levels in APPV717I transgenic mice. *Brain* 2005; 128: 1442-1453.
- Pedersen WA, McMillan PJ, Kulstad JJ, Leverenz JB, Craft S, Haynatzki GR: Rosiglitazone attenuates learning and memory deficits in Tg2576 Alzheimer mice. *Exp Neurol* 2006; 199: 265-273.
- Camacho IE, Serneels L, Spittaels K, Merchiers P, Dominguez D, De Strooper B: Peroxisome-proliferator-activated receptor gamma induces a clearance mechanism for the amyloid-beta peptide. *J Neurosci* 2004; 24: 10908-10917.

- 20) Inestrosa NC, Godoy JA, Quintanilla RA, Koenig CS, Bronfman M: Peroxisome proliferator-activated receptor γ is expressed in hippocampal neurons and its activation prevents β -amyloid neurodegeneration: role of Wnt signaling. *Exp Cell Res* 2005; 304: 91-104.
- 21) Watson GS, Cholerton BA, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, et al.: Preserved cognition in patients with early Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone. A preliminary study. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005; 13: 950-958.
- 22) 松沢俊興, 櫻井 孝, 明 太一, 芳野 弘, 高田俊宏, 横野浩一: ビオグリタゾンにより認知機能の改善が認められたアルツハイマー病を合併した高齢者糖尿病の1例. *糖尿病* 2007; 50: 819-823.

A patient with early Alzheimer's disease who showed improvement of cognitive function and cerebral perfusion by combined therapy of nilvadipine and PPAR γ agonists

Tomohiko Sato, Haruo Hanyu, Tomotaka Akai, Akira Takasaki, Hirofumi Sakurai and Toshihiko Iwamoto

Abstract

A 76-year-old man was referred to our hospital because of memory impairment. He was diagnosed as having early Alzheimer's disease, in addition to hypertension and type II diabetes mellitus. Nilvadipine (a Ca-channel blocker), telmisartan (an angiotension II receptor blocker), and pioglitazone (an insulin sensitizer) were administered for the control of the hypertension and diabetes. After 6 months of treatment, the scores on verbal fluency (animals and vegetables/60 seconds) and frontal assessment battery of the patient improved despite no significant changes on the Mini-Mental State Examination and Alzheimer's Disease Assessment Scale. Moreover, follow-up examination of SPECT demonstrated an improvement of cerebral perfusion in the frontal and temporoparietal regions. In addition to nilvadipine, a highly lipophilic Ca channel antagonist agent that easily penetrates the central nervous system, PPAR γ agonists, such as pioglitazone and telmisartan, may have had favourable effects on cognitive function and cerebral perfusion in this patient.

Key words: *Alzheimer's disease, Diabetes mellitus, Hypertension, Nilvadipine, PPAR γ agonists*
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2008; 45: 428-433)

Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University