

1. 認知症における血管病の重要性

猪原 匡史

要 旨

脳は全身の2.5%の重量でありながら全血液の15%が灌流する血流依存度の高い臓器である。そのホメオスタシスを維持するために血液脳関門が準備され、神経機能に必須のイオンやアミノ酸濃度が厳密に管理されている。しかし、嚴重な関所が発達した結果、間質液(細胞間隙液)は容易には血管内腔側に戻れず、他の排液路を流れて処理される必要がある。脳にはリンパ管が存在せず、血管壁内に間質液の通り道である「血管周囲リンパ排液路」が準備され、 β アミロイドも一部この排液路を流れる。動脈拍動が本ドレナージの駆動力であり、加齢とともに動脈硬化が進み、駆動力が減少すると、 β アミロイドは不溶性凝集物としてこの排液路上あるいは脳内に沈着し、脳アミロイド血管症やアルツハイマー病の増悪因子となる。したがって、動脈硬化をはじめとする「血管病」は血管性認知症のみならず神経変性疾患の病態にも深く関わり、血管病の予防は認知症の先制医療となる。

(脳循環代謝 24:83~88, 2013)

キーワード: β アミロイド, アミロイド血管症, 血管周囲リンパ排液路, 認知症, 先制医療

1. はじめに

脳は全身の2.5%の重量でありながら全血液の15%が灌流する血流依存度の高い臓器である。脳はそのホメオスタシスを維持するために血液脳関門を準備して神経機能に必須のイオンやアミノ酸濃度を厳密に管理している。こうした関所の存在は、ニューロン内外のイオン勾配や神経伝達物質濃度をコントロールするために必須であることから、動物の進化の過程でも淘汰圧として働いたと考えられているが、同時に弊害も生む。このような嚴重な関所が発達した結果、間質液(細胞間隙液)は容易には血管内腔側に戻ることができなくなり、他の排液路を流れて処理される必要が生じた。脳以外の臓器ではリンパ管がその役割を担うところであるが、脳にはリンパ管が存在しない。

その代替機構として、脳内のリンパ系システムともいえる「血管周囲リンパ排液路」(perivascular lymphatic drainage pathway)が存在する¹⁾。間質液に含まれる β アミロイド(A β)は重合すれば血液脳関門を越えにく

く、この排液路を介して一部処理されている。本稿では、認知症の病態を考えるうえで重要な、血管周囲リンパ排液路に着目する。脳血管は血液の供給系としてのみではなく、老廃物の排泄系という働きも担っており、いわば上下水道という2つの側面を併せ持つ。この脳血管が担う脳循環のダイナミズムを知ることが、血管性認知症のみならずアルツハイマー病など変性型認知症までも対象とした認知症制圧へのヒントを与えてくれるだろう。

2. β アミロイドの除去機構

若年性アルツハイマー病を除き、高齢者の孤発性アルツハイマー病の主要因は、加齢に伴うA β 除去能の低下である²⁾。

β アミロイドの除去機構には、以下の3つの代表的機構(3つのD)が知られている。つまり、Delivery, Drainage, Degradationである(図1)³⁾。

- 1) Transcytotic Delivery — トランスサイトーシスによる血管内腔への排出一 lipoprotein receptor related protein-1 (LRP-1)⁴⁾や cellular prion protein⁵⁾を介して、毛細血管の反内腔(脳実質)側から内腔側へA β がトランスサイトーシスにより排出輸送される経路
- 2) Perivascular Drainage — 血管周囲リンパ排液路を介

国立循環器病研究センター脳神経内科
〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5丁目7番1号
E-mail: ihara@ncvc.go.jp

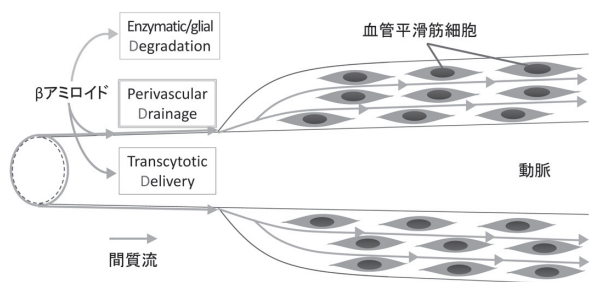


図1. Aβのクリアランス機構(3つのD)

βアミロイド(Aβ)のクリアランス(除去)機構には、3つの代表的機構が知られている。つまり、1. **Transcytotic Delivery**—毛細血管の反内腔(脳実質)側から内腔側へのトランスサイトーシスによる輸送、2. **Perivascular Drainage**—血管周囲リンパ排水路を流れる間質流(細胞間隙流)にのった輸送、3. **Enzymatic/glia Degradation**—Aβを分解する作用のある酵素あるいはグリア(アストロサイトやミクログリア)による分解である。この3つの除去機構は互いに相補的に働き、Aβの蓄積を防いでいるが、加齢や動脈硬化などにより、ひとたびその均衡が破れると、Aβの脳内蓄積が始まると考えられる。各機構の寄与度については本文を参照されたい。(文献3より改変引用)

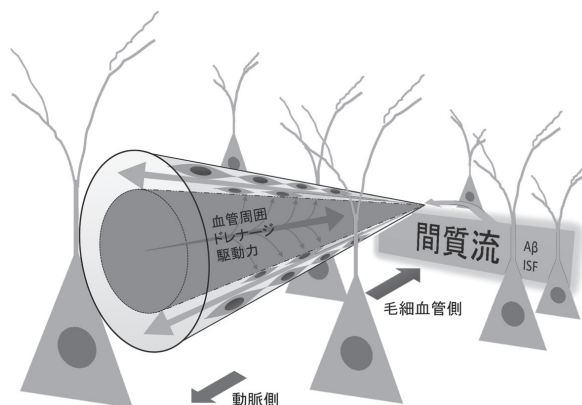


図2. 血管周囲リンパ排水路の模式図

脳内の毛細血管や動脈壁の基底膜が上述した血管周囲リンパ排水路を構成しており、この経路はAβを含む間質液の高速排水システムである。このリンパ排水路は、分子が細胞外腔を拡散する速度よりもずっと早い。動脈拍動がこの血管周囲リンパ排水路の駆動力になっており、本排水路は血流の方向と反対に流れる。脳内に注入された可溶性トレーサーは10分以内に軟髄膜血管の基底膜へ到達する。ISF, interstitial fluid。(文献3より改変引用)

した排出—Aβを含む間質流が血管中膜基底膜層を流れて最終的に髄液や頸部リンパ節に輸送される経路⁶⁾

3) **Enzymatic/glia Degradation**—Aβ分解酵素やグリアによる分解—Nephrilysin, insulin-degrading enzyme, plasmin, angiotensin-converting enzymeなどのプロテアーゼやグリア(アストロサイトやミクログリア)の働きによるAβ分解経路⁷⁾

この3つの機構の比率に関して、¹²⁵I-Aβ₄₀を用いたマウス脳(尾状核)への注入実験の結果が報告されている。注入後5時間までの観察では、血管内腔への排出が73.8%、血管周囲リンパ排水路を介したと考えられる髄液への移行が10.7%、脳内での残存が15.6%であった。したがって、トランスサイトーシスによる血管内腔への排出と血管周囲リンパ排水路を介した排出がAβの主たる排出経路と考えられるが、後者への依存度が大きくなる機序として、a. Aβ濃度の上昇^{8,9)}；b. アミロイド前駆体遺伝子変異(Dutch/Iowa変異)¹⁰⁾；c. Aβ₄₂増加¹⁰⁾が知られており、血管周囲リンパ排水路を介したAβの排泄機構が、加齢やアルツハイマー病との関連で重要である。

3. 血管壁に沿うAβのドレナージ経路—血管周囲リンパ排水路

血管周囲リンパ排水路の存在が示唆されたのは1860年台にSchwalbeが、大槽に注入された墨汁が1分以

内に頸部リンパ節に検出されたことに遡る¹¹⁾。その後、BradburyやCserrらによって、1)髄腔に注入されたトレーサーは篩板を介して頸部リンパ節に流れ込む、2)尾状核に注入されたトレーサーは脳脊髄液とは無関係な経路で頸部リンパ節に流れ込む、3)放射性同位体でラベルされたトレーサーを脳実質内に注入すると頭蓋内では動脈壁に沿って観察される、という事実が明らかにされ、その存在が目されるようになった¹¹⁻¹³⁾。さらに、1990年台初頭にZhangらが中心となり、1)ラットの線条体に注入された墨汁は拡張した血管周囲腔に近接して存在し、中大脳動脈枝からWillis動脈輪に沿い、さらには嗅動脈—篩骨動脈に沿って篩板に到達する、2)さらに篩板を通り鼻腔リンパ管から頸部リンパ節にまで至る、という報告がなされた¹⁴⁾。その後のKidaら¹⁵⁾やJohnstonら¹⁶⁾の報告も上記経路の存在を支持するものであった。

その後のCarareらによる詳細な観察の結果、脳内の毛細血管や動脈壁の基底膜が上述した血管周囲リンパ排水路を構成しており、この経路は間質液の高速排水システムであることが示された¹⁷⁾。このリンパ排水路は、分子が細胞外腔を拡散する速度よりもずっと早く、間質液は、脳内や軟髄膜内の動脈壁に沿ってほぼ即座に排出される(図2)。可溶性のトレーサーを脳内に注入すると10分以内に軟髄膜血管の基底膜へ到達する。なお、この排水路は動脈壁内に存在する経路であって、Virchow-Robin腔とは異なるものであることには注意を要す。

理論モデルでは、動脈拍動がこのリンパ排水路の駆動力になっており、その力は、心臓由来の脈波に続いて生じる反射波が生み出す遠心力によってもたらされることが証明されている¹⁸⁾。A β は脳底部の中大脳動脈や脳底動脈の壁には検出されるが、頸部内頸動脈には検出されないことから¹⁹⁾、血管周囲リンパ排水路を流れる溶質は、脳底部で血管壁を離れ、局所のリンパ節に流れ込むと考えられている⁶⁾。頸動脈鞘内には内頸動脈と隣接してリンパ節が平均12個存在しており、これらのリンパ節が溶質の回収装置として働いていると考えられる²⁰⁾。下丘に注入されたCy5-A β 40も30分以内には、尾状核や嗅球の血管壁のみならず、頸部リンパ節に検出されることも本経路を考えるうえで興味深い²¹⁾。上述した¹²⁵I-A β 40を用いた実験では、血中に検出された¹²⁵I-A β 40をすべてトランスサイトシスによる血管内腔への排泄とカウントしているが¹⁰⁾、血管周囲リンパ排水路を介して排泄されるA β も最終的には血中に回収される(髄液→血中あるいはリンパ節→血中)ことから、血管周囲リンパ排水路を過小評価していた可能性も否定できず、本経路がA β クリアランスに果たす役割は実際にはもっと大きいのかもしれない。

4. 血管周囲リンパ排水路が破綻する病態

興味深いことに、このリンパ排水路は、初期の脳アミロイド血管症のA β 沈着部位に合致している⁶⁾。すなわち、リンパ排水路の経路である中膜平滑筋基底膜からA β の蓄積が始まる。したがって、本経路のうっ滞が脳アミロイド血管症の病態と密接に関連する可能性がある。実際、老齢マウスや脳アミロイド血管症を呈したマウスでは間質流が障害されており²²⁾、さらに脳アミロイド血管症モデルマウスの両側総頸動脈を人工的に狭窄させると脳アミロイド血管症の病態が加速するなど²³⁾、加齢・動脈硬化やA β 沈着による血管拍動性の低下が脳アミロイド血管症の増悪因子として働く可能性が高い。Nepriylsinの濃度が低下したり²⁴⁾、LRP1の発現レベルが低下すると⁹⁾、A β のクリアランスが障害され、脳アミロイド血管症を招くことも報告されており、3つのA β 処理系は相補的に機能してA β の蓄積を防いでいるのであろう。

クリアランス機構が破綻して血管壁にタンパク質が蓄積するような病態がprotein-elimination failure arteriopathies (PEFA)と総称されることがある(図3)²⁵⁾。A β 以外でも、gelsolin, cystatin C, transthyretinは家族性脳アミロイド血管症を背景に、脳出血や認知症の原因になり、とくに後二者は脳以外の臓器の血管に

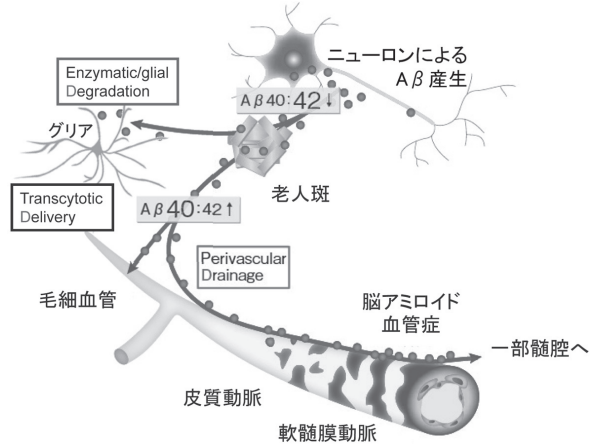


図3. Protein elimination failure arteriopathy の一型としての脳アミロイド血管症
クリアランス機構が破綻して血管壁にタンパク質が蓄積するような病態がprotein-elimination failure arteriopathies (PEFA)と総称され、脳アミロイド血管症をも含む大きな疾患概念である。間質液中のA β が髄液へ移行するためには、血管周囲リンパ排水路を流れ、軟膜を透過する必要がある。血管周囲リンパ排水路の駆動力が低下する状況、すなわち、年齢、細動脈硬化、そして脳アミロイド血管症などの存在下ではA β の髄液移行が減少することになる。とくに易凝集性のA β 42は老人斑や毛細血管壁での沈着が主となり、髄腔内まで到達しにくくなると考えられる。(文献25より改変引用)

も蓄積する²⁶⁾。また、Notch3遺伝子変異によって起こる遺伝性の血管性認知症であるcerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)では、血管平滑筋細胞より産生されるNotch3が血管壁に蓄積しgranular osmiophilic material (GOM)の形成に関与するが²⁷⁾、これもPEFAの一型であるとも考えられている。GOMは皮膚を含め末梢血管でも観察されることから、このようなドレナージ経路の破綻は脳以外でも起こりうる現象であるともいえる。

5. 脳アミロイド血管症が引き金を引く悪循環

脳アミロイド血管症の存在は、重度になると脳の循環不全を招くため、低酸素誘導因子²⁸⁾やエネルギー不全²⁹⁾を介して β セクレターゼ1 (BACE1)を誘導し、さらなるA β の産生増加を招く(図4)。したがって脳アミロイド血管症が一旦完成すると、血管周囲リンパ排水路の破綻によりA β を十分に排出できないにもかかわらず、その産生は亢進し、A β 蓄積への悪循環を形成する³⁰⁾。

6. アルツハイマー病の免疫療法との関連

欧米を中心に臨床試験が行われていたアルツハイマー病のAβワクチン療法において、老人斑が消失した部位で、却って脳アミロイド血管症が悪化したという所見が報告された³¹⁾。この現象は、すでにリンパ排水路がうっ滞していた患者で、老人斑から溶出したAβがさらに脳アミロイド血管症を悪化させたからとも解釈されている³²⁾(図4)。また、Bapineuzumabによる受動免疫療法時にしばしば観察された amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) の病態との関連では、可溶化したAβが血管周囲リンパ排水路に流れ込むも十分ドレナージされずに溢れて浮腫性変化が生じたものがARIA-E(edema)であり、血管壁のAβが中途半端に引き抜かれたことにより血管壁が脆弱化し出血性変化が生じたものがARIA-H(hemorrhage)と考えられており、その程度は免疫療法前の脳アミロイド血管症の程度やAβクリアランス効率により規定される³³⁾。したがって、アルツハイマー病の免疫療法が将来実現した暁には、少なくとも高度の脳アミロイド血管症の患者はその適応から除外されるべきといえるだろう。さらに、ドレナージを改善させる血管作動性薬剤の併用など、本ドレナージ経路の健全性を高める方策が免疫療法の成否の鍵をも握るかもしれない。

7. おわりに

加齢や脳アミロイド血管症に伴い、血管拍動性が低下しドレナージ経路が障害されAβの蓄積が加速することから、アルツハイマー病の治療に「血管拍動性をいかに維持するか?」言い換えれば、「いかに血管病を予防するか?」という視点が重要になってくる。かつて脳血管障害とアルツハイマー病を代表とする神経変性疾患は、高齢者で合併することこそあれ、互いに相容れない疾患概念とも考えられていた。しかし、血管拍動性を維持することが脳内リンパ系の通過性を高め、ひいてはAβの沈着をも防ぐ最良の方法となりうることから、生理的にも病理的にも重要なこの血管周囲リンパ排水路のさらなる解明が、アルツハイマー病を含む様々な疾患の病態解明に一筋の光明を与えるだろう。神経変性疾患としてのアルツハイマー病研究は目覚ましい進展を遂げてきた。そこに、血管病の視点からのアルツハイマー病研究が加わることで、アルツハイマー病の根治療法の確立が早晚実現することを願ってやまない。

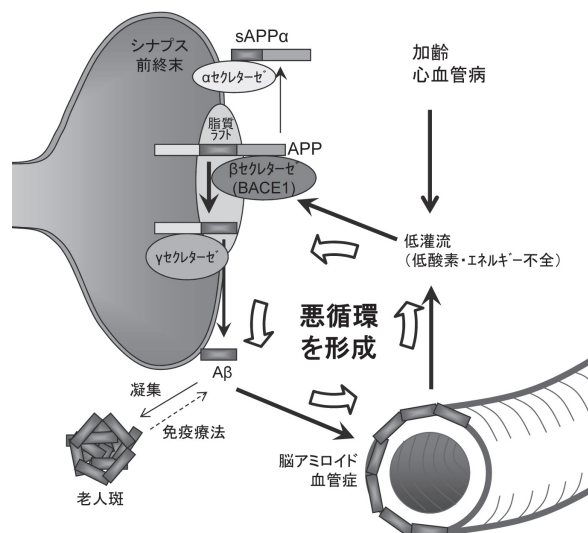


図4. 脳アミロイド血管症が招く悪循環機序
 重度の脳アミロイド血管症は、脳の循環不全を招き、低酸素誘導因子やエネルギー不全を介してBACE1を誘導し、さらなるAβの産生増加を招くと考えられる。脳アミロイド血管症により、すでに血管周囲リンパ排水路が閉塞していれば、この悪循環を断ち切ることは甚だ困難であり、免疫療法によって老人斑から可溶化したAβは却って悪循環のサイクルを回転させ、病態を悪化させる可能性すらある。(文献30より改変引用)

文 献

- 1) 猪原匡史, Carare RO, Weller RO: 脳にもリンパ系があるのですか? Clin Neurosci 30: 1076, 2012
- 2) Weller RO, Subash M, Preston SD, Mazanti I, Carare RO: Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. Brain Pathol 18: 253-266, 2008
- 3) 猪原匡史, 田口明彦: βアミロイドの血管周囲リンパ排水路を介したクリアランス. 細胞工学 31: 1113-1118, 2012
- 4) Davis J, Xu F, Deane R, Romanov G, Previti ML, Zeigler K, Zlokovic BV, Van Nostrand WE: Early-onset and robust cerebral microvascular accumulation of amyloid beta-protein in transgenic mice expressing low levels of a vasculotropic Dutch/Iowa mutant form of amyloid beta-protein precursor. J Biol Chem 279: 20296-20306, 2004
- 5) Pflanzner T, Petsch B, André-Dohmen B, Müller-Schiffmann A, Tschickardt S, Weggen S, Stitz L, Korth C, Pietrzik CU: Cellular prion protein participates in amyloid-β transcytosis across the blood-brain barrier. J Cereb Blood Flow Metab 32: 628-632, 2012
- 6) Weller RO, Djuanda E, Yow HY, Carare RO: Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. Acta Neuropathol 117: 1-14, 2009
- 7) Vardy ER, Catto AJ, Hooper NM: Proteolytic mechanisms

- in amyloid-beta metabolism: therapeutic implications for Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 11: 464–472, 2005
- 8) Hsiao K, Chapman P, Nilson S, Eckman C, Harigaya Y, Younkin S, Yang F, Cole G: Correlative memory deficits, Aβ elevation, and amyloid plaques in transgenic mice. *Science* 274: 99–102, 1996
 - 9) Shibata M, Yamada S, Kumar SR, Calero M, Bading J, Frangione B, Holtzman DM, Miller CA, Strickland DK, Ghiso J, Zlokovic BV: Clearance of Alzheimer's amyloid-β(1–40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. *J Clin Invest* 106: 1489–1499, 2000
 - 10) Deane R, Wu Z, Sagare A, Davis J, Du Yan S, Hamm K, Xu F, Parisi M, LaRue B, Hu HW, Spijkers P, Guo H, Song X, Lenting PJ, Van Nostrand WE, Zlokovic BV: LRP/amyloid beta-peptide interaction mediates differential brain efflux of Aβ isoforms. *Neuron* 43: 333–344, 2004
 - 11) Schwalbe G: Der Arachnoidalraum, ein Lymphraum und sein Zusammenhang mit dem Perichoroidalraum. *Zentralbl Med Wiss* 7: 465–467, 1869
 - 12) Bradbury MW, Cserr HF, Westrop RJ: Drainage of cerebral interstitial fluid into deep cervical lymph of the rabbit. *Am J Physiol* 240: F329–F336, 1981
 - 13) Bradbury MW, Westrop RJ: Factors influencing exit of substances from cerebrospinal fluid into deep cervical lymph of the rabbit. *J Physiol (Lond)* 339: 519–534, 1983
 - 14) Zhang ET, Richards HK, Kida S, Weller RO: Directional and compartmentalised drainage of interstitial fluid and cerebrospinal fluid from the rat brain. *Acta Neuropathol* 83: 233–239, 1992
 - 15) Kida S, Pantazis A, Weller RO: CSF drains directly from the subarachnoid space into nasal lymphatics in the rat. Anatomy, histology and immunological significance. *Neuropathol Appl Neurobiol* 19: 480–488, 1993
 - 16) Johnston M, Zakharov A, Papaiconomou C, Salmasi G, Armstrong D: Evidence of connections between cerebrospinal fluid and nasal lymphatic vessels in humans, non-human primates and other mammalian species. *Cerebrospinal Fluid Res* 1: 2, 2004
 - 17) Carare RO, Bernardes-Silva M, Newman TA, Page AM, Nicoll JA, Perry VH, Weller RO: Solutes, but not cells, drain from the brain parenchyma along basement membranes of capillaries and arteries: significance for cerebral amyloid angiopathy and neuroimmunology. *Neuropathol Appl Neurobiol* 34: 131–144, 2008
 - 18) Schley D, Carare-Nnadi R, Please CP, Perry VH, Weller RO: Mechanisms to explain the reverse perivascular transport of solutes out of the brain. *J Theor Biol* 238: 962–974, 2006
 - 19) Shinkai Y, Yoshimura M, Ito Y, Odaka A, Suzuki N, Yanagisawa K, Ihara Y: Amyloid beta-proteins 1–40 and 1–42(43) in the soluble fraction of extra- and intracranial blood vessels. *Ann Neurol* 38: 421–428, 1995
 - 20) Clapham R, O'Sullivan E, Weller RO, Carare RO: Cervical lymph nodes are found in direct relationship with the internal carotid artery: significance for the lymphatic drainage of the brain. *Clin Anat* 23: 43–47, 2010
 - 21) Ball KK, Cruz NF, Mrak RE, Dienel GA: Trafficking of glucose, lactate, and amyloid-beta from the inferior colliculus through perivascular routes. *J Cereb Blood Flow Metab* 30: 162–176, 2010
 - 22) Hawkes CA, Härtig W, Kacza J, Schliebs R, Weller RO, Nicoll JA, Carare RO: Perivascular drainage of solutes is impaired in the ageing mouse brain and in the presence of cerebral amyloid angiopathy. *Acta Neuropathol* 121: 431–443, 2011
 - 23) Okamoto Y, Yamamoto T, Kalaria RN, Senzaki H, Maki T, Hase Y, Kitamura A, Washida K, Yamada M, Ito H, Tomimoto H, Takahashi R, Ihara M: Cerebral hypoperfusion accelerates cerebral amyloid angiopathy and promotes cortical microinfarcts. *Acta Neuropathol* 123: 381–394, 2012
 - 24) Miners JS, Van Helmond Z, Chalmers K, Wilcock G, Love S, Kehoe PG: Decreased expression and activity of neprilysin in Alzheimer disease are associated with cerebral amyloid angiopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 65: 1012–1021, 2006
 - 25) Herzig MC, Van Nostrand WE, Jucker M: Mechanism of cerebral beta-amyloid angiopathy: murine and cellular models. *Brain Pathol* 16: 40–54, 2006
 - 26) Revesz T, Ghiso J, Lashley T, Plant G, Rostagno A, Frangione B, Holton JL: Cerebral amyloid angiopathies: a pathologic, biochemical, and genetic view. *J Neuropathol Exp Neurol* 62: 885–898, 2003
 - 27) Ishiko A, Shimizu A, Nagata E, Takahashi K, Tabira T, Suzuki N: Notch3 ectodomain is a major component of granular osmiophilic material (GOM) in CADASIL. *Acta Neuropathol* 112: 333–339, 2006
 - 28) Sun X, He G, Qing H, Zhou W, Dobie F, Cai F, Staufenbiel M, Huang LE, Song W: Hypoxia facilitates Alzheimer's disease pathogenesis by up-regulating BACE1 gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 18727–18732, 2006
 - 29) Velliquette RA, O'Connor T, Vassar R: Energy inhibition elevates beta-secretase levels and activity and is potentially amyloidogenic in APP transgenic mice: possible early events in Alzheimer's disease pathogenesis. *J Neurosci* 25: 10874–10883, 2005
 - 30) Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M: Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci* 322: 141–147, 2012
 - 31) Patton RL, Kalback WM, Esh CL, Kokjohn TA, Van Vickle GD, Luehrs DC, Kuo YM, Lopez J, Brune D, Ferrer I, Masliah E, Newell AJ, Beach TG, Castaño EM, Roher AE: Amyloid-beta peptide remnants in AN-1792-

- immunized Alzheimer's disease patients: a biochemical analysis. *Am J Pathol* 169: 1048–1063, 2006
- 32) Nicoll JA, Yamada M, Frackowiak J, Mazur-Kolecka B, Weller RO: Cerebral amyloid angiopathy plays a direct role in the pathogenesis of Alzheimer's disease. Pro-CAA position statement. *Neurobiol Aging* 25: 589–597, 2004
- 33) Sperling R, Salloway S, Brooks DJ, Tampieri D, Barakos J, Fox NC, Raskind M, Sabbagh M, Honig LS, Porsteinsson AP, Lieberburg I, Arrighi HM, Morris KA, Lu Y, Liu E, Gregg KM, Brashear HR, Kinney GG, Black R, Grundman M: Amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a retrospective analysis. *Lancet Neurol* 11: 241–249, 2012

Abstract

Impact of cerebrovascular disease in dementia

Masafumi Ihara

Department of Stroke and Cerebrovascular Diseases, National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan

With the demographic shift in age in advanced countries inexorably set to progress in the 21st century, dementia will become one of the most important health problems worldwide. The discouraging results of the immunotherapy clinical trials for Alzheimer's disease have shifted scientific attention from the mechanism underlying β amyloid ($A\beta$) synthesis toward clearance, including a perivascular drainage pathway for $A\beta$. Theoretical models indicate that arterial pulsations may be the motive force for the drainage of interstitial fluid and solutes. As arteries stiffen with age or with other co-morbid factors, the amplitude of pulsations is reduced, perivascular drainage of $A\beta$ becomes less efficient, and insoluble $A\beta$ is deposited in the drainage pathways as cerebral amyloid angiopathy. This notion is supported by the finding that the distribution of $A\beta$ deposits in the basement membranes of cerebral capillaries and arteries corresponds very closely with the perivascular drainage route. Therefore, therapeutic strategies that enhance the patency of this perivascular drainage pathway with vasoactive drugs may facilitate $A\beta$ removal and help prevent cognitive decline in the elderly. Clinical trials based on this emerging paradigm are warranted to determine whether such a hemodynamic strategy is effective to halt cognitive decline as a preemptive medicine.

Key words: β -amyloid, cerebral amyloid angiopathy, perivascular drainage pathway, dementia, preemptive medicine