

血管性認知障害

Vascular cognitive impairment

国立循環器病研究センター脳神経内科 医長

猪原匡史*

1. はじめに

血管性認知症（VaD）の診断基準として、NINDS-AIREN（米国国立神経疾患・脳卒中研究所－国際神経科学研究教育協会）、ADDTC（カリフォルニア州アルツハイマー病診断治療センター）、DSM（精神疾患の診断・統計マニュアル）、ICD（国際疾病分類）などによるものが提唱されているが、VaDの診断一致率は十分ではない¹⁾。これまで最も頻用されているのはNINDS-AIREN基準であるが、特異度に対して感度が低いという問題点が指摘されている²⁾。これは、認知機能障害の評価がアルツハイマー病の記憶障害を基準に行われることが多く、VaDで障害される遂行機能障害や注意障害が的確に評価されにくいことや、脳血管障害と認知症発症の時間的関係を必ずしも証明できないことなどが影響している。VaDの診断基準のさらなる問題点として、高齢者の

VaDにはアルツハイマー病が合併する頻度が高いこと³⁾、血管性因子がアルツハイマー病理を加速すること^{4,5)}、脳血管障害に認知機能障害を伴うが認知症には進展していない症例－vascular MCI (VaMCI)⁶⁾－が存在することがあげられる。このように、従来のVaDの枠組みに収まり切らない認知症症例が数多く存在することが明らかとなり、脳血管障害に起因する軽度認知障害 (VaMCI) からVaDまでを包括した概念として、血管性認知障害 (vascular cognitive impairment; VCI) が提唱され (図1)、国際ワーキンググループにてその指針が提唱されるに至った⁷⁾。

2. VCIの診断基準

VCIは脳卒中だけでなく、MCIから認知症に及ぶすべての血管性脳損傷による認知障害を包括する概念であり、多発梗塞性、皮質下血管性、局在病変型、低酸素/低灌流性など、さまざまな病型を含む⁸⁾。加えて、いくつかの病型にまたがる画像所見・病理像を示すことも多い⁸⁾。したがって、アルツハイマー病のような統一的な診断基準は作成しにくいですが、2011年に米国心臓協会 (AHA) と米国脳卒中協会 (ASA) はVCIの診断基準に関する声明を発表した⁹⁾。VCIという用語は、病因の如何にかかわらず、「VaDからMCIに至るまで、血管由来のあらゆる形態の認知障害を特徴づけるもの」とされた。ただし、薬物やアルコールの乱用/依存やせん妄の存在下では本診断基準は適用されない。アルツハイマー病では必須とされる記憶障害はここでは必須でなく、遂行機能/注意力、記憶、言語、視空間認知機能の4つの認知領域のうち、2つ以上の障害があり、日常生活動作に影響を及ぼしているものを認知症、1つ以上の認

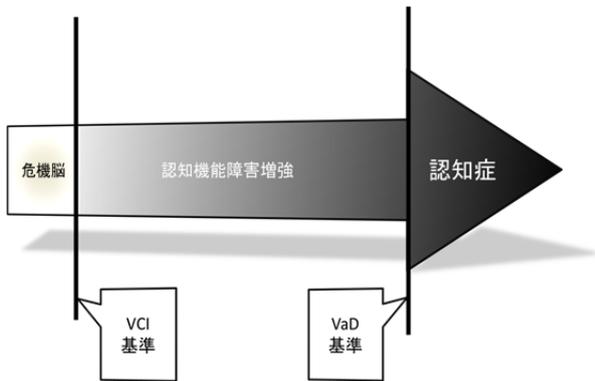


図1 VCIの疾患概念

生活習慣病などの血管リスクを背景とした危機脳 (Brain at risk) の状態から、認知機能障害を発症し (このステージより以降が vascular cognitive impairment)、次第に増強した結果、認知症発症 (このステージより以降が vascular dementia) に至るスキーム。VCI, vascular cognitive impairment; VaD, vascular dementia.

* Masafumi Ihara, MD: Chief Physician, Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center
現) 国立循環器病研究センター脳神経内科/部長

知領域の障害があり、日常生活関連動作が正常か軽度の障害にとどまるものを VaMCI とした。最も純粹に近い VaD/VaMCI に probable (可能性が高い) という表現を用い、診断の確実性が低いか、あるいは他の認知障害を起こし得る疾患と併存している場合には possible (可能性がある) という表現を用いる。例えば、アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患の合併が確認されても、認知障害があり、画像検査で脳血管疾患を示す証拠が得られれば、「VaD あるいは VaMCI の可能性がある認知障害」という診断を付ける。

3. VCI という認知症診断・治療の新しい潮流

Fotuhi らは「老年期の認知症にはアルツハイマー病理だけでなく、糖尿病や高血圧、肥満、脳卒中といった血管リスクなど多因子を考慮して治療に当たるべき」とする多因子説を提唱した¹⁰⁾。さらに、Matthew らは、456 例の剖検脳の解析から認知症への病理変化の寄与危険度を算出した結果、脳小血管病と多発性の脳血管病理の寄与危険度はそれぞれ 12% と 9% であり、老人斑の 8%、神経原線維変化の 11% を凌駕すると報告した¹¹⁾。臨床的にアルツハイマー病と診断がついた 179 例の患者の実に半数以上が純粹なアルツハイマー病理ではなく混合型の病理像を示し、そのうち半数以上はアルツハイマー病理に脳血管障害を合併したものであった¹²⁾。アルツハイマー病と VaD/VCI は一つの疾患スペクトラムの両極に位置し、ほとんどの認知症はその混合型であるとする意見もあり¹³⁾、旧来の「変性疾患」対「虚血疾患」という相互排他的な捉え方では高齢者の認知症診断は困難を極める。現時点では治療法のないアルツハイマー病よりも、治療・予防が可能な脳血管障害を軸に据えた認知症 - VCI - 診断を行うことは⁵⁾、認知症を制圧するための近道を我々に提供してくれている。

4. VCI を再現する動物モデル

VCI の唯一無二のモデルは存在せず、どのモデル動物にも一長一短があるが、さまざまな動物モデルが補完しながら治療法探索に利用されている。VCI の主要病態の一つである虚血性大脳白質病変を再現するモデル動物として、慢性脳低灌流モデルがあり、その中でもマウスの両側総頸動脈を狭窄させる BCAS モデルが現在世界中で広く用いられている¹⁴⁾。さらに新たな器具を用いた変法や¹⁵⁾、最近では非人類霊長類モデルも開発され¹⁶⁾、今後の治療法開発への応用が期待されている。

脳小血管病には、虚血性白質病変やラクナ梗塞に加えて、微小出血がしばしば観察される。深部型微小出血が高血圧等による細動脈硬化に関連し、脳葉型微小出血が脳アミロイド血管症に関連するという一定の住み分けがあることは明らかにされているが、微小出血の成因そのものは不明であった。しかし、コラーゲン接着能を有する口腔内齶蝕原性細菌が、健診コホート¹⁷⁾ や脳卒中コホート¹⁸⁾ において微小出血に強く関連することや、脳卒中コホートにおいては脳出血の発現に関与していること¹⁸⁾ が明らかとなり、脳小血管病の病態理解にはパラダイムシフトが起こりつつある。さらには、腸内細菌がさまざまな神経疾患に関与することが明らかにされていることから、今後は VCI の成因研究にも、脳腸連関 (brain-gut connection) およびその一角をなす脳口連関 (brain-oral connection) を基盤とした研究が進展していくだろう¹⁹⁾。

また、アルツハイマー病を含む神経変性疾患の病態にも虚血性機序が深く関わっていることが明らかにされており²⁰⁾、慢性脳低灌流を再現する動物モデルが VCI のみならず神経変性疾患を含むさまざまな神経疾患の病態解明に役立つ可能性がある。

5. おわりに

米国フラミンガム研究では、30 年間で認知症が 44% 減少していることが明らかとなった²¹⁾。最も顕著に減少していたのが VaD であり、血管リスク因子の管理が VaD/VCI の減少に直結することを示唆している。さらにアルツハイマー病も有意ではないものの減少傾向 ($p=0.052$) が見られ、VaD/VCI を減少させる取り組みは神経変性疾患の減少にまで結びつく可能性もある。アルツハイマー病などの神経変性疾患を神経細胞側から見た認知症であるとするならば、VCI という言わば「血管側から見た認知症」を制圧する試みが、ひいては広く認知症の制圧に繋がることが予想される。我が国の対認知症戦略は神経変性疾患としてのアルツハイマー病を主軸に展開されてきたが、認知症という複雑系に挑むためには、VaD/VCI をもう一つの軸とした研究開発が必要である。医療資源の適正な配分が望まれる。

参考文献

- 1) Pohjasvaara T, Mantyla R, Ylikoski R, Kaste M, Erkinjuntti T (2000) Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of

- vascular dementia. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neuro. *Stroke* 31: 2952–2957.
- 2) Gold G, Bouras C, Canuto A, Bergallo MF, Herrmann FR, et al. (2002) Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry* 159: 82–87.
 - 3) Kalaria RN, Ballard C (1999) Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 13 Suppl 3: S115–S123.
 - 4) Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, et al. (1997) Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 277: 813–817.
 - 5) Kalaria RN, Akinyemi R, Ihara M (2012) Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J Neurol Sci* 322: 141–147. doi:10.1016/j.jns.2012.07.032.
 - 6) Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, Hogan DB, MacKnight C, et al. (2000) Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology* 54: 447–451.
 - 7) Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, et al. (2006) National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke* 37: 2220–2241. doi:01.STR.0000237236.88823.47 [pii]10.1161/01.STR.0000237236.88823.47 [doi].
 - 8) 猪原匡史, (2009) 【最新・脳血管疾患 Update 研究と臨床の最前線】 脳血管疾患の診断の最前線 Vascular cognitive impairment (VCI). *医学のあゆみ* 231: 452–457.
 - 9) Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, et al. (2011) Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 42: 2672–2713. doi:10.1161/STR.0b013e3182299496.
 - 10) Fotuhi M, Hachinski V, Whitehouse PJ (2009) Changing perspectives regarding late-life dementia. *Nat Rev Neurol* 5: 649–658. doi:nrneurol.2009.175 [pii]10.1038/nrneurol.2009.175 [doi].
 - 11) Matthews FE, Brayne C, Lowe J, McKeith I, Wharton SB, et al. (2009) Epidemiological pathology of dementia: attributable-risks at death in the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. *PLoS Med* 6: e1000180. doi:10.1371/journal.pmed.1000180 [doi].
 - 12) Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA (2007) Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 69: 2197–2204. doi:01.wnl.0000271090.28148.24 [pii]10.1212/01.wnl.0000271090.28148.24 [doi].
 - 13) Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C (2009) Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 72: 368–374. doi:72/4/368 [pii]10.1212/01.wnl.0000341271.90478.8e [doi].
 - 14) Shibata M, Ohtani R, Ihara M, Tomimoto H (2004) White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 35: 2598–2603. doi:01.STR.0000143725.19053.60 [pii]10.1161/01.STR.0000143725.19053.60.
 - 15) Hattori Y, Enmi J-I, Kitamura A, Yamamoto Y, Saito S, et al. (2015) A novel mouse model of subcortical infarcts with dementia. *J Neurosci* 35: 3915–3928. doi:10.1523/JNEUROSCI.3970-14.2015.
 - 16) Chen A, Akinyemi RO, Hase Y, Firbank MJ, Ndung'u MN, et al. (2016) Frontal White Matter Hyperintensities, Clasmotodendrosis and Gliovascular Abnormalities in Ageing and Post-stroke Dementia. *Brain* 139:242-258.doi:10.1093/brain/awv328.
 - 17) Miyatani F, Kuriyama N, Watanabe I, Nomura R, Nakano K, et al. (2015) Relationship between Cnm-positive Streptococcus mutans and cerebral microbleeds in humans. *Oral Dis* 21: 886–893. doi:10.1111/odi.12360.
 - 18) Tonomura S, Ihara M, Kawano T, Tanaka T, Okuno Y, et al. (2016) Intracerebral hemorrhage and deep microbleeds associated with cnm-positive Streptococcus mutans; a hospital cohort study. *Sci Rep* 6: 20074.
 - 19) Ihara M, Yamamoto Y (2016) Emerging Evidence for Pathogenesis of Sporadic Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke* 47: 554–560. doi:10.1161/

- STROKEAHA. 115.009627.
- 20) Kalaria RN, Ihara M (2013) Dementia: Vascular and neurodegenerative pathways-will they meet? Nat Rev Neurol 9: 487–488. doi:10.1038/nrneurol.2013.164.
- 21) Satizabal CL, Beiser AS, Chouraki V, Chêne G, Dufouil C, et al. (2016) Incidence of dementia over three decades in the Framingham heart study. N

Engl J Med 374: 523–532. doi:10.1056/NEJMoa1504327.

この論文は、平成 28 年 6 月 25 日（土）第 21 回九州老年期認知症研究会、平成 28 年 7 月 16 日（土）第 21 回近畿老年期認知症研究会及び平成 28 年 7 月 30 日（土）第 30 回老年期認知症研究会で発表された内容です。