
血管性認知症

Vascular dementia

国立循環器病研究センター 脳神経内科

猪原 匡史*

Key words

血管性認知症, 混合型認知症, 脳循環障害

はじめに

血管性認知症 (Vascular Dementia; VaD) は全認知症の中でAlzheimer型認知症 (AD) に次ぐ2番目の原因疾患である。さらに、65歳未満の若年性認知症の中では筆頭疾患であり、その約4割を占める¹⁾。「脳」血管性認知症と呼称されることもあるが、血管病変は脳血管にとどまらず通常全身に及ぶことから、「脳」を冠さないことが通例である。

1. 症状

VaDの典型的な症状は以下の3点に要約される

- ①認知症の存在：実行機能障害や注意障害が出現することが特徴であり、記憶障害は必発ではない。
- ②非均一な高次脳機能障害：いわゆる「まだら認知症」であり、知的能力の低下や記憶障害があっても、病識や判断力は保たれている。
- ③局所脳機能障害：運動麻痺、偽性球麻痺（構音・嚥下障害、病的泣き笑い）、脳血管性パーキンソンズなどを伴うことが多い。

遺伝性 VaD は、認知症に加えて特徴的な症候を呈することがある。常染色体優性遺伝形式をとる CADASIL (Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) では、前兆を伴う片頭痛、気分障害（躁うつ病）、眼底の動脈硬化性変化を、常染色体劣性遺伝形式をとる CARASIL (Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy) で

は、変形性脊椎症に伴う腰痛や禿頭を伴う。

2. 診断基準

VaDの診断には、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-IV（精神疾患の診断・統計マニュアル第4版）、ICD-10（国際疾病分類第10版）などによる診断基準が提唱されている。最も使用されているのはNINDS-AIREN基準であり、①認知症があり、②MRIやCT画像上脳血管障害がみられ、③両者の因果関係がある、という3点を満たすことがその診断の要諦である。しかし、NINDS-AIRENの診断基準は、特異度93%に対して感度は20%とVaDの診断能は十分ではない²⁾。その理由として、認知機能障害の評価がADの記憶障害を基準に行われることが多く、VaDで障害される実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挙げられる。しかし、記憶障害を認知症の必須条件とする考え方は、DSM-5（精神疾患の診断・統計マニュアル第5版）では修正され、VaD（DSM-5ではmajor vascular neurocognitive disorderと称される）の適切な診断・分類への大きな前進が見られた³⁾。

3. 分類

VaDは、脳血管障害の時間的・空間的分布に応じて、主に6つの亜型に分類される⁴⁾。1) 皮質性（多発梗塞性）、2) 皮質下血管性、3) 認知症の成立に必要な領域の限局性（局在病変型）、4) 低灌流性、5) 脳出血性、6) 混合型である（図1）。病型診断には、

* Masafumi Ihara: Department of Neurology, National Cerebral and Cardiovascular Center

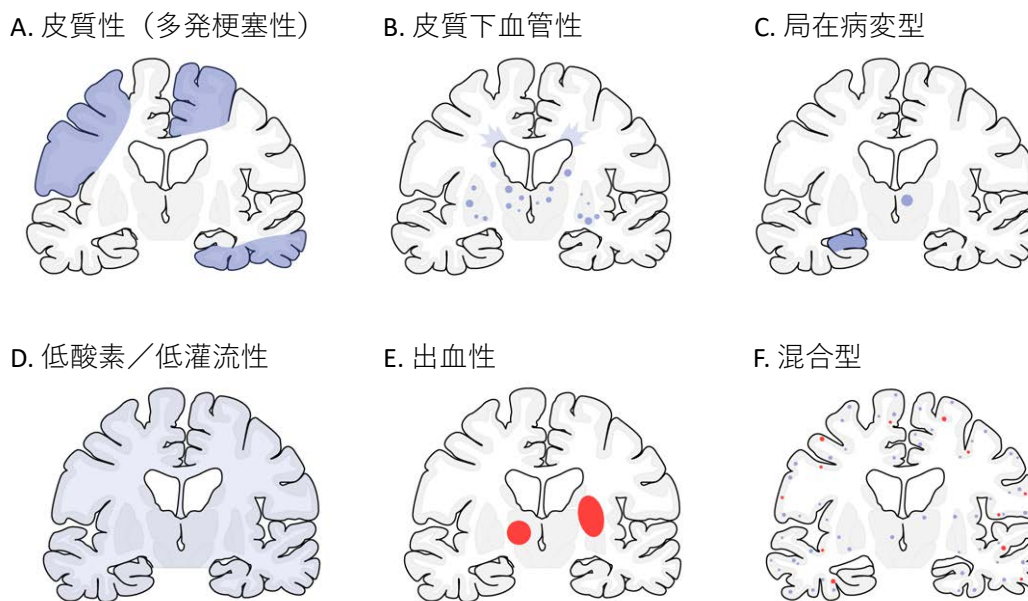


図1 VaDの主な病型

(A) 皮質性 (多発梗塞性)、(B) 皮質下血管性、(C) 認知症の成立に必要な領域限局性 (局在病変型)、(D) 低酸素/低灌流性、(E) 出血性、(F) 混合型の6つに大別される。文献4より改変引用。

頭部MRIが有用である (図2)。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ため、その場合は、主要な病型で代表させる。

1) 皮質性 (多発梗塞性) 認知症

主幹動脈本幹・分枝のアテローム血栓症、塞栓症などにより、単発もしくは多発性の皮質枝領域梗塞を生じ、認知症を呈したものである (図2A)。

2) 皮質下血管性認知症

本病型には、(1) Binswanger病と(2) 多発小梗塞 (ラクナ) 性認知症が含まれ、ともに「小細動脈硬化を背景とする (脳) 小血管病」である。Binswanger病では白質が病変の首座であり、多発小梗塞 (ラクナ) 性認知症は穿通枝領域の小梗塞が中心である (図2B, C)。MRI T2強調画像やFLAIR画像では白質病変をびまん性高信号域としてとらえやすく診断に有用である (図2C)。T2*強調画像で検出される微小出血も本病型で観察されることが多い (図2D)。

本病型には、遺伝性脳小血管病 (CADASILやCARASIL) が含まれる。CADASILは、*NOTCH3* 遺伝子の変異に伴う常染色体優性遺伝病で、血管平滑筋の変性の結果、40歳から60歳に繰り返す皮質下梗塞を起こし、認知機能が悪化する。画像上、前側頭極の白質病変が発症早期から存在することが特徴で (図2E)、Binswanger病との重要な鑑別点となる。一方、CARASILは、*HTRA1* 遺伝子の変異に伴う常染

色体劣性遺伝病であり、脳小血管病、早発性禿頭、腰痛脊椎変性を三徴とし、脳症の発現はCADASILより10年以上早い。他にもいくつかの遺伝性脳小血管病が知られている⁵⁾。

3) 認知症の成立に必要な領域の限局性 (局在病変型) 認知症

Papezの回路やYakovlevの回路といった記憶・情動に関わる限局した部位に脳血管障害を生じて発症するVaDを指す。代表的な障害部位は、1) 皮質では海馬、角回、帯状回、2) 皮質下では視床、脳弓、尾状核、淡蒼球、内包膝部である (図2F)。慢性期には回復機転を示すこともある。

4) 低酸素/低灌流性認知症

心停止・中毒や著明な低血圧による全脳虚血あるいは頸動脈疾患等による境界域領域の限局性虚血に起因する認知症である。全脳虚血に際しては、白質に選択的にかつ広汎な不完全梗塞の存在を示す画像所見がみられる (図2G)。

5) 出血性認知症 (出血性疾患による認知症)

くも膜下出血、脳内出血、慢性硬膜下血腫などに伴う認知症を指す。脳アミロイド血管症による脳葉型出血も、認知症の原因となり得る (図2H)。欧米各国と比較して、我が国では脳卒中に占める脳出血の頻度が高いことから、出血性認知症の有病率も必然的に高い。

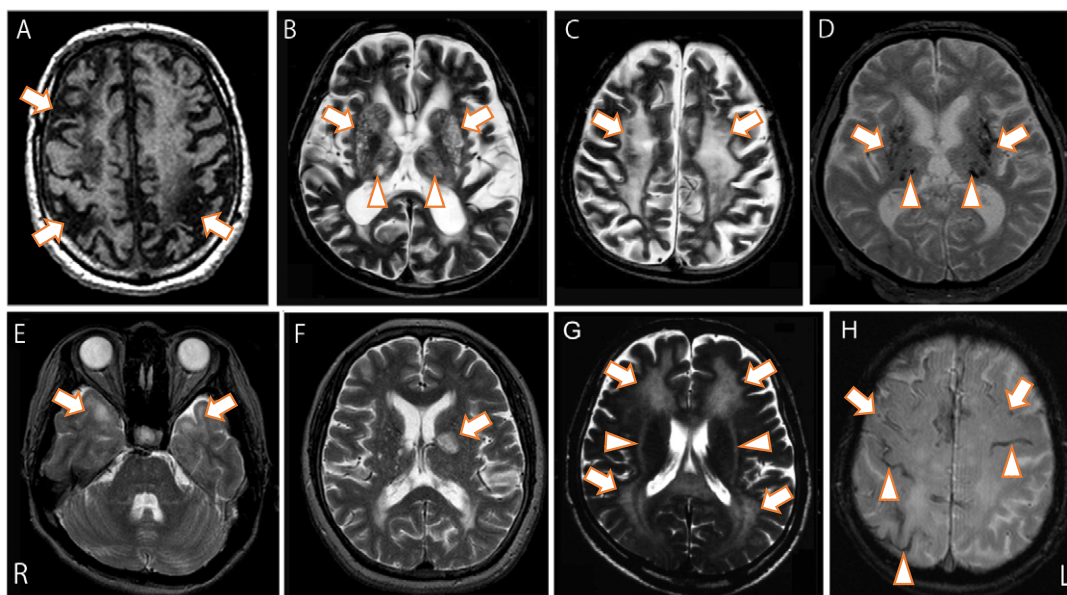


図2 VaDの多彩な画像所見

- A. 皮質性（多発梗塞性）。MRI-FLAIR 画像で、右大脳半球に大きな皮質梗塞を認め（矢印）、本臨床病型に矛盾しない。両側性に脳室周囲白質病変を軽度伴っている。
- B-D. 皮質下血管性。MRI-T2 強調画像で、基底核領域（B, 矢印）および視床（B, 矢頭）の多発小梗塞と、深部白質の高信号変化（C, 矢印）を認める。MRI-T2*強調画像（D）では、両側性に基底核（矢印）・視床（矢頭）の微小出血の多発を認める。
- E. CADASIL。MRI-T2 強調画像で、側頭極に特徴的な白質病変（矢印）を認める。
- F. 局在病変型。MRI-T2 強調画像で、左内包膝部に脳梗塞巣（矢印）を認める。脳室周囲白質にも軽度の白質病変を伴っている。
- G. 低酸素/低灌流性（一酸化炭素中毒間欠型の症例）。MRI-T2 強調画像で、脳室周囲白質（矢印）や外包（矢頭）に広汎な白質病変を認める。
- H. 脳アミロイド血管症。MRI-T2*強調画像では皮質下の微小出血（矢印）や脳表へモデリン沈着（矢頭）を認める。このMRI撮影の3か月後に右頭頂葉に脳葉出血を発症した。

6) 混合型認知症（主に、脳血管障害を伴うAD）

臨床的には、ADに脳血管障害の合併が証明されるもの、もしくは、ADとVaD両者の臨床的特徴を併せ持つ症例と定義される。脳アミロイド血管症（図2H）に皮質微小梗塞や皮質下白質病変を伴う症例が、VaDの実に8-10%を占めるといふ報告もある。

7) 血管性軽度認知障害（VaMCI）

上述したような脳血管障害を基盤として少なくとも1ドメインの認知機能障害を認めるものの認知症には進展していない状態を指す。VaMCIの早期スクリーニングには、Montreal cognitive assessment（MoCA）の有効性が指摘されており、ミニメンタルステート検査（Mini Mental State Examination：MMSE）よりも感度良くVaMCIを検出できる。

4. 治療

高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動、喫煙、肥満、多量飲酒、心房細動などの脳卒中リスク因子の管理が何よりも優先される⁶⁾。

脳血管障害のみで認知症を説明し得るのかには

常に注意し、他の画像診断などの追加も検討する。特に、脳葉型微小出血が観察されれば、脳アミロイド血管症の合併が示唆されるため、抗血栓薬使用の妥当性について十分に検討する必要がある。脳梗塞の2次予防として抗血栓薬が使用される場合には、出血性合併症の発生に十分注意し、血圧コントロールの強化による出血予防が必要となる。

脳循環・代謝改善薬が病態に応じて用いられることがある。ニセルゴリンやアマンタジンがVaDに伴う意欲低下に対して用いられる⁷⁾。

抗AD薬として、コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル、ガランタミンなどが、NMDA受容体拮抗薬としてメマンチンが用いられるが、VaDには保険適応外であり、ADの合併例でのみ考慮する。

攻撃性や焦燥性興奮などの行動・心理症状に対しては抗精神病薬が用いられることがある。チアプリドは「脳梗塞後遺症に伴う攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄の改善」に保険適用を有し、リスペリドンはVaDに伴う攻撃性、焦燥性興奮や精神症状に対して低用量で有効とされる。

5. 予後

VaDの生命予後は正常対照より不良である。ADとの予後比較は結果が一定しない。我が国の久山町研究では、VaDの10年生存率が13.2%、ADは18.9%と、VaDで不良の傾向がある。

おわりに

老年期の認知症では、AD病理だけではなく、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である。ADとVaD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、旧来の「変性疾患」対「虚血疾患」という二律背反的な捉え方では、認知症という複雑系を理解することは困難である。ADのリアルワールドデータを集積したUS ADNI研究では、ADの進行に際して最も初期に検出され、最も高頻度に見られる変化は脳血流低下であった⁸⁾。治療・予防が可能な脳血管障害を軸に据えた認知症診療を行うことは、認知症制圧への近道となるだろう。超高齢社会を迎え、喫緊の国家的課題である認知症治療法の開発には、「ヒトは血管と共に老いる」という主要命題を踏まえた上での、VaD病態への十分な理解が不可欠である。

文献

- 1) Ikejima C, Ikeda M, Hashimoto M, et al. Multicenter population-based study on the prevalence of early onset dementia in Japan: vascular dementia as its prominent cause. *Psychiatry and clinical neurosciences* 2014;68(3):216–24.
- 2) Gold G, Bouras C, Canuto A, et al. Clinicopathological validation study of four sets of clinical criteria for vascular dementia. *Am J Psychiatry* 2002;159(1):82–87.
- 3) Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic Criteria for Vascular Cognitive Disorders: A VASCOG Statement. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014;28(3):206–18.
- 4) Ihara M, Kalaria RN. Understanding and preventing the development of post-stroke dementia. *Expert review of neurotherapeutics* 2014;14(9):1067–77.
- 5) Yamamoto Y, Ihara M. Disruption of transforming growth factor- β superfamily signaling: A shared mechanism underlying hereditary cerebral small vessel disease. *Neurochemistry International* 2017;107:211–218.
- 6) Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2011;42(9):2672–713.
- 7) 認知症疾患診療ガイドライン作成委員会. 認知症疾患診療ガイドライン. 医学書院; 2017.
- 8) Iturria-Medina Y, Sotero RC, Toussaint PJ, et al. Early role of vascular dysregulation on late-onset Alzheimer's disease based on multifactorial data-driven analysis. *Nature Communications* 2016;7(1):11934.

この論文は、2023年5月20日（土）第24回中・四国老年期認知症研究会で発表された内容です。