

疾患

## 循環器疾患としての認知症

石川 英一  
井林 雪郎

### はじめに

医学の進歩とともに脳卒中の死亡率は減少してきているが依然として死亡原因の第3位を占め、将来癌が克服されれば再び1、2位に返り咲くともいわれている。さらに寝たきり原因の第1位となつて久しいことが示唆するように、脳卒中後の後遺症や合併症が医療のみならず社会問題としても大きくクローズアップされている。その中でも脳卒中後の認知症患者は、

日本がすでに迎えてしまった超高齢化時代（2005年の平均寿命・男78・56歳、女85・52歳）とも相まって今後急速に増加することが予想される。

脳卒中が単なる神経疾患から、脳における循環器疾患と捉えられるようになって久しいが、認知症もまた神経疾患としてのみならず、循環器疾患の一症候としての非常に大きな側面を持つといえよう。本項では脳卒中後認知症を中心に循環器疾患としての認知症について簡述する。

### 脳卒中後認知症

#### (post-stroke dementia: PSD) の疫学

PSDとは脳卒中後に発症する認知症の総称である。脳卒中既往患者における認知症の有病率は community-based study で約30%であり、脳卒中中の既往のない場合の3・5～5・8倍である。また大まかな資料ではあるが、脳卒中中を発症した患者の認知症発症率は1年後に7%、

5年後には15%に達するとい<sup>1)</sup>。

## PSDの病型分類

PSDには様々な病型の認知症が含まれており、主なものは血管性認知症、ならびに混合型認知症である。

### A・血管性認知症

(vascular dementia: VD)

ICD・10、DSM・IV・TR、NINDS・AIRENなどの臨床診断基準が提唱されているが、いずれも認知機能の障害があること、脳血管障害があること、それらに関連が見られること、をその診断根拠としている。VDはさらに以下のように分類できる。

#### 1) 大脳皮質を含む梗塞によるVD

大脳皮質を含む皮質枝領域の梗塞により発症する認知症である。頭蓋内主幹動脈の閉塞、狭窄がその機序であり、心原性塞栓症やアテローム血栓性脳梗塞が主な原因となる。脳卒中の容

積が100mLを超えると認知症の発現頻度が急増するとされる<sup>2)</sup>。また再発するもの、テント上病変、左半球、前大脳動脈と後大脳動脈の領域がPSDに関連するとも報告されている<sup>3)</sup>。当然ながら障害された部位の機能局在に一致して、様々な神経症候を認める。

#### 2) 局在病変型梗塞認知症

(strategic infarct dementia)

基底核や内包、視床などに起こる、単独の限局性小梗塞が原因で認知症をきたすものを指し、ラクナ梗塞がその主な原因となる。しかし多くの場合、発症当初に重度の認知機能障害を認めても時間経過とともに回復するために、認知症の一般的な原因とはなりにくい<sup>4,5)</sup>。しかし認知症の基準を満たす機能障害が遷延して残存する場合にVDと考えるべきである。

#### 3) 皮質下性血管性認知症

(subcortical vascular dementia)

VDに占める割合は最大で約半数を占める。

穿通動脈など小血管レベルの閉塞や慢性的な低灌流により、皮質下の広範囲にわたるラクナ梗塞の多発や不全軟化、白質線維の障害（髄鞘の崩壊と軸索の減少など）が起こる。その際に前頭前野回路や視床皮質路が遮断されて認知機能障害をきたすと考えられている。

基底核、視床、側頭葉内側などにラクナ梗塞が多発し、頭部画像検査では皮質下に融合性、びまん性に病変が広がる。Binswanger 脳症ではラクナ状態よりもさらに皮質下病変は広範囲にわたり、脳梁萎縮、脳室拡大、海馬の萎縮も見られる。白質病変を広範囲に認めても必ずしも認知障害を有する訳ではないが、MRIで白質病変を有する人は認知症のリスクが高まるとのエビデンスが増えつつある。<sup>1</sup>脳血流シンチSPECT)では前頭葉の局所脳血流量の減少が指摘されている。

症候としては実行機能障害・思考緩慢が比較的に早期に認められるが、Alzheimer 病と比べて

比較的記憶力は保たれることが多い。神経症候として運動麻痺、仮性球麻痺、脳血管性パーキンソニズム、協調運動障害などが合併する。必ずしも階段状の進行は見られず、緩徐に進行するものが比較的多い。また半数は症候性の脳卒中を認めない。<sup>6</sup>

4) CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy)

常染色体優性遺伝の脳梗塞で、notch 3 遺伝子が病因遺伝子であることが明らかにされた。家族性に40～50歳代と比較的若い時期から明らかな危険因子を有さないにも関わらずラクナ型脳梗塞発作を繰り返し、次第に仮性球麻痺や認知症をきたす。<sup>7</sup>日本においては2006年までの報告で20家系に満たない。<sup>8</sup>

#### 5) 脳出血によるVD

中等以上の大きさの脳出血、とくに視床出血や前頭葉皮質下出血 cerebral amyloid

angiopathy (CAA) などに伴って多発皮質下出血が認知症との関連が指摘されている<sup>4</sup>。またCAAはADとの強い関連も疑われている<sup>5</sup>。

#### B・混合型認知症 (mixed dementia: MD)

MDはADとVDの混合した認知症という意味で使われる<sup>9</sup>。PSDは当初VDの典型例と考えられていたが、実際にはPSDに占めるMDの割合は25%〜37%に上る<sup>1</sup>。

PSDにおいてMDが大きな割合を占める理由として、ADやVDそれぞれの認知機能障害が軽度でも重複することによって認知症の閾値に達する時期が早まる可能性や、VDとADは高齢、高コレステロール血症、血圧など重複する危険因子を持つことが指摘されている<sup>1,3</sup>。また最近の疫学調査では認知症全体に占めるADの割合も増加傾向にある<sup>10</sup>。

#### PSDの予防・治療

PSDは発症してしまつとその進展や症状増

悪のコントロールが困難である。そのため脳卒中の臨床では危険因子を除去し予防することが何よりも最重要となる。脳梗塞の危険因子には高血圧、脂質異常症、糖尿病、喫煙、心房細動、虚血性心疾患、肥満、飲酒、一過性脳虚血発作、頸動脈狭窄などがあり、これらを上手にコントロールすることが発症抑制につながると考えられる。脳出血においては高血圧性脳出血が占める割合が大きく、血圧管理がまずは重要になる<sup>11</sup>。

二次予防については、脳梗塞の各病型毎に対応が異なる。ラクナ梗塞については、本邦におけるシロスタゾールの臨床試験 (Clostazol Stroke Prevention Study) で有意な脳梗塞再発抑制効果が見られている<sup>11</sup>。実際の臨床においてはアスピリンが用いられることが多い。しかし微小出血を合併する症例や無症候性ラクナ梗塞に対する対応については、きちんとした結論が出ていない。いずれにせよ最大の危険因子である

高血圧の治療を平行して行うことが肝要である。アテローム血栓性脳梗塞は頭蓋内外の大血管の粥腫硬化に起因し、抗血小板療法が主体となる。外科的には頸動脈高度狭窄例に対して頸動脈内膜剥離術が有効である。

心原性塞栓症は非弁膜症性心房細動（NAV F）、急性心筋梗塞、心筋症、弁膜症、人工弁などの心疾患においてフィブリン主体の血栓が形成され脳塞栓症をきたす。再発予防としてはリスクや年齢に応じてワーファリン、アスピリンが用いられる。

発症後の対策としては、軽症から中等症のADに対してアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジルがその症状の進行を抑制する治療薬として本邦では唯一認可されている。さらに脳血管障害を伴うADや、VDについても<sup>13)</sup><sup>14)</sup>塩酸ドネペジルが有効と報告され、いくつかの諸外国ではすでに用いられている。また認知症の周辺症状である抑うつ、せん妄、興奮、意

欲・自発性の低下に対する内科的治療も併せて必要である。

### 心疾患における認知症

心原性塞栓症によるPSD以外にも、高血圧性心疾患や冠動脈疾患を有する患者においてADの病理学的変化が増加していることや、左室駆出率低下やうつ血性心不全と認知機能低下やADに相関が見られることが報告されており、その機序として脳の低灌流や酸化ストレスの増大などが指摘されている。<sup>15)</sup>

### まとめ

今後認知症がますます増大すると予想される中で、依然その根本的な治療方法は確立されていない。しかし認知症を循環器疾患の一症候として捉えることにより、予防、進展抑制に対する戦略も少しずつ見えてくるかもしれない。

（九州大学大学院医学系学府 病態機能内科学）

文献

①Didier, L., et al : Poststroke dementia : Lancet Neurol., 4, 752~759(2005)

②Tomlinson, BE., et al. : Observations of the brains of demented old people : J. Neurol. Sci., 11, 205~242 (1970)

③Roman, C.G. : Vascular Dementia Prevention : A Risk Factor Analysis : Cerebrovascu. Dis., 20, suppl. 2, 91~100(2005)

④片岡 下 昭夫 : 脳血管性痴呆の疫学・診断・日本精神科雑誌 47 1~11 (2004)

⑤Selnes, O.A., et al. : Vascular cognitive impairment : Nat. Clin. Pract. Neurol., 2, 538~547(2006)

⑥Yoshitake, T., et al. : Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population : The Hisayama Study : Neurology, 45, 1161~1168(1995)

⑦区藤 謙 : CADASIL 脳血管性痴呆の疫学・診断・治療 (2002)

⑧Tomimoto, H., et al. : Small Artery Dementia in Japan :

Radiological Differences between CADASIL, Leukoaraiosis and Binswanger's Disease : Dement. Geriat. Cogn. Disord., 21, 162~169(2006)

⑨Langa, K.M., et al. : Mixed Dementia Emerging Concepts and Therapeutic Implications : JAMA, 292, 2901~2907(2004)

⑩櫻井 昭雄 : 1. 概要 1. 脳血管性痴呆の疫学・診断・治療 (2005)

⑪Matsumoto, M. : Cilostazol in secondary prevention of stroke : Impact of the Cilostazol Stroke Prevention Study : Atheroscler. Suppl., 6, 33~40(2006)

⑫Frolich, L., et al. : Treatment with donepezil in Alzheimer patients with and without cerebrovascular disease : J. Neurol. Sci., 203~204 : 137~139(2002)

⑬Wilkinson, D., et al. : Donepezil in vascular dementia : a randomized, placebo-controlled study. : Neurology, 61, 479~486(2003)

⑭Black, S., et al. : Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia : positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. : Stroke, 34, 2323~2332(2003)

⑮Polidori, M.C., et al. : Congestive heart failure and Alzheimer's disease. : Neurol. Res., 28, 588~594(2006)