

脳血管障害

長田 乾

はじめに

脳血管障害と認知症との関わりは、脳血管障害が主たる原因で認知機能の低下をきたす血管性認知症と、アルツハイマー病やその他の変性疾患に脳血管障害が合併して病像を修飾する場合がある。血管性認知症は、様々な病型の脳血管障害を基盤として発症することから、脳血管障害の二次予防により病状の進行を抑制あるいは改善することも可能ないわゆる「治療可能な認知症」として認識されている。また、最近の病理学研究や疫学研究の結果から、脳血管障害はアルツハイマー病に対する危険因子、あるいは

促進因子と見なされるようになり、脳血管障害とアルツハイマー病との関係についても考え方に変化が生じている。

本稿では、脳血管障害の認知症への関わりについて概説する。

血管性認知症

血管性認知症は、約百年前にその概念が登場して以来アルツハイマー病と対照的な存在として扱われてきた経緯があり、両者は認知症の中で両極に存在すると認識されてきた。すなわち、認知症の臨床診断はアルツハイマー病か、ある

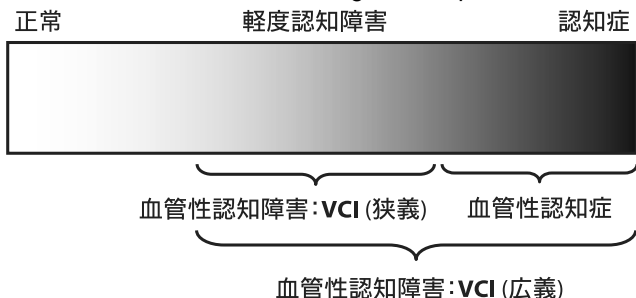
いは血管性認知症のいずれかという二者択一に迫られていたことから、脳血管障害の既往がある場合や、画像診断で脳血管障害が検出される場合には自動的に血管性認知症と見なされ、過大に診断される傾向にあった。しかしながら、臨床病態の解析から、アルツハイマー病が脳血管障害と共通の危険因子を有することや、病理学的にも、とくに高齢者では、アルツハイマー病の病理所見と脳血管障害が重ね合わさる病態が多く認められることから、血管性認知症の疾病概念に変化が生じている¹⁾。かつては無症候性脳血管障害も含めて、脳血管障害を有する認知症のほとんどが血管性認知症と安易に診断されていたが、現在の考え方では、「脳血管障害を有するアルツハイマー病 (AD with CVD)」という概念も広く受け容れられている^{2,3)}。したがって、脳血管障害を有する認知症が全て血管性認知症というわけではない。

さらに最近では、認知症に至らない比較的軽

症の認知機能障害までも含まれた血管性認知症 (vascular cognitive impairment: VCI) という概念が提唱され、軽症の認知機能障害を含めて幅広く捉えて、病早期から治療を開始すべきと考えられている^{4,5)}。しかしながら、血管性認知障害の定義にも2通りあり、①脳血管障害に起因する軽症の認知機能障害から血管性認知症までを包含する広義の考え方と、②認知症には至らない軽症の認知機能障害のみを指す狭義の考え方があり、研究者の立場によって用語の使い方が異なる (図①)。

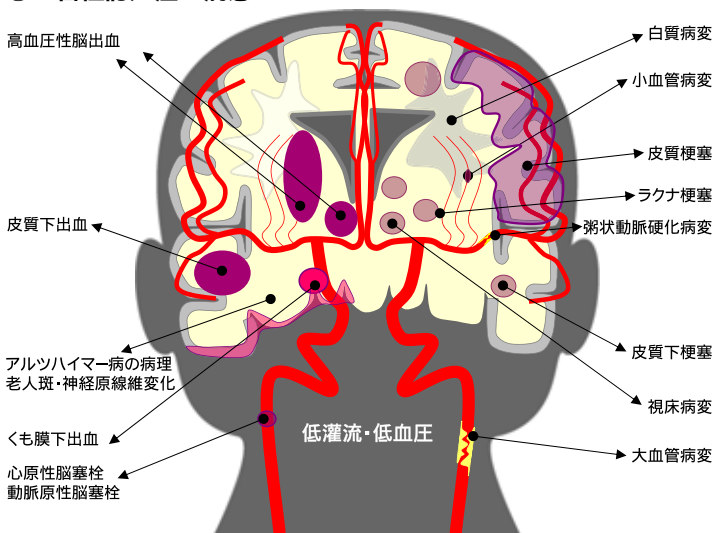
血管性認知症の病態を考えると、脳血管障害の様々な臨床病型を基盤とするために謂わば「寄り合い所帯的な疾病単位」である (図②)。また、血管性認知症は遺伝子解析や脳脊髄液の解析などから診断することが困難で、さらに画像診断や脳循環代謝測定においてもアルツハイマー病のような特徴的画像所見を示さないことから、その臨床診断は、主治医の臨床的印象に

①血管性認知障害(vascular cognitive impairment : VCI)の概念と定義



血管性認知障害の定義は、脳血管障害に起因する軽症の認知機能障害から血管性認知症までを包含する広義の考え方と、認知症には至らない軽症の認知機能障害のみを指す狭義の考え方がある。

②血管性認知症の病態



血管性認知症は脳血管障害の様々な臨床病型を基盤とする。主幹動脈の閉塞性病変など大血管病変、視床病変、皮質下梗塞、粥状動脈硬化病変、ラクナ梗塞、皮質梗塞、小血管病変、白質病変、高血圧性脳出血、皮質下出血、くも膜下出血、心原性脳塞栓、低灌流、血圧低下などの血管性病変・循環障害に加えて、高齢者ではアルツハイマー病の病理が臨床像を修飾する。

委ねられている点は否めない。

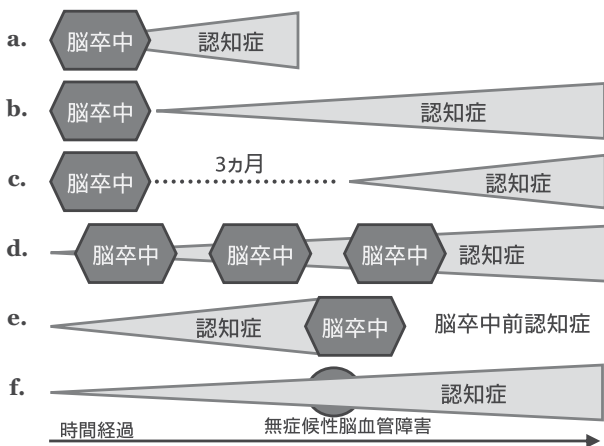
最も広く使われているNINDS AIRE Nの診断基準³⁾では、認知症(痴呆)を呈し、脳血管障害の存在が臨床像と画像診断から裏付けられ、さらに両者の関連性が証明できるという単純な条件が示され、病早期からの歩行障害、歩行不安定、頻回の転倒、排尿障害、仮性球麻痺、人格障害、意欲低下、抑鬱、情動失禁などは、血管性認知症に特異的な症候と記載されている。これに対して、病早期から記憶障害の存在、失語、失行、失認を呈するがそれに対応する画像所見がないこと、局神経徴候がないことなどは、「血管性認知症らしくない症状」に含まれる。

NINDS AIRE Nの診断基準³⁾では、脳卒中後に出現する認知症(post-stroke dementia)は、脳卒中発症から認知症が現れるまでの時間経過は3カ月以内とされている(図③)。また脳卒中を何度か繰り返すうちに認知機能が段階

的に低下する場合も血管性認知症の典型的な経過と考えられている(図③)。脳卒中を契機に認知症の存在が明らかになる場合でも、脳卒中発症以前に認知機能が低下しているときには、脳卒中前認知症(pre-stroke dementia)と呼ばれるが、アルツハイマー病に脳血管障害を合併したと解釈すべきである(図③)。また、脳卒中イベントは経験せず、画像上のみで無症候性脳血管障害が捉えられる場合も、積極的に血管性認知症と診断すべきではない(図③)。

認知症の臨床病型は、①多発梗塞性認知症、②認知症の発症に重要な意味を持つ領域の単一梗塞、③小血管病変に基づく認知症、④低灌流に起因する認知症、⑤脳出血に伴う認知症、⑥その他に分類される(図④)。さらに、認知症の発症に重要な意味を持つ領域の単一梗塞(角回、視床、前脳基底部、前大脳動脈領域あるいは後大脳動脈領域)、基底核や深部白質の多発性ラクナ梗塞、側脳質周囲の広範な白質変な

③脳卒中後認知症における脳卒中と認知症発症の時間的關係



脳卒中発症から3ヵ月以内に認知症が現れる場合 (a, b, c) や、脳卒中を繰り返すうちに認知機能が段階的に低下する場合 (d) は典型的な経過とされる。脳卒中発症以前から認知機能が低下しているとき (e) には、アルツハイマー病に脳卒中を合併したと解釈すべきである。脳卒中イベントは経験せず、画像上のみで脳血管障害が捉えられる場合 (f) も、積極的に血管性認知症と診断すべきではない。

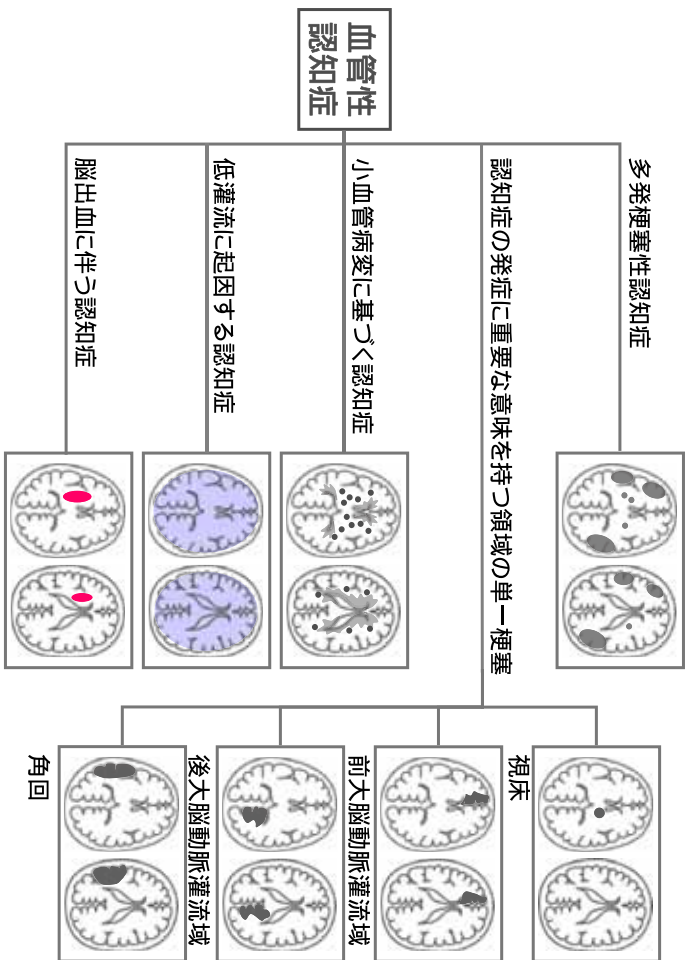
どが列挙されている。

血管性認知症の予防に関しては、脳卒中の既往を有する症例にペリンドプリルを用いて介入した大規模臨床試験⁶⁾において、実薬群では対照群と比べて収縮期血圧が9 mmHg、拡張期血圧が4 mmHg下降し、脳卒中の再発は28%抑制され、血管性認知症の発症も34%抑制されたことから、血圧を厳格に管理するが血管性認知症の発症の予防につながると考えられている。その他の降圧薬を用いた大規模臨床試験の結果においても、同様の結果が報告されている⁷⁾。

脳血管障害とアルツハイマー病

現在では脳血管障害は、アルツハイマー病の危険因子あるいは促進因子と認識されており、「アルツハイマー病は血管障害なしエネルギー輸送の障害が原因

④ 血管性認知症の臨床病型



多発梗塞性認知症、認知症の発症に重要な意味を持つ領域の単一梗塞、小血管病変に基づく認知症、低灌流に起因する認知症、脳出血に伴う認知症、その他に分類される。

である」とまで極論する研究者も存在する。⁸⁾

脳血管障害とアルツハイマー病の結びつきに
関して大きなインパクトを与えたのは、Zweig
Studyの報告である。これは米国の修道尼を対
象として、生前の認知機能と剖検所見を比較し
た前向き疫学研究で、病理学的にアルツハイマ
ー病と診断された症例のなかでも梗塞巣を有し
ない群のMMSEの平均得点が15点であったの
に対して、梗塞巣を有する群では3点と有意に
低かったことから、高齢者におけるアルツハイ
マー病の臨床像には脳梗塞が関わっていること
が示唆された。さらに、大梗塞と比較して、ラ
クナ梗塞を有する群の平均得点が有意に低かつ
たために、ラクナ梗塞がアルツハイマー病の発
症に關与する可能性が論じられている。

英国の前向き研究¹⁰⁾において、死亡年齢85〜86
歳の症例の剖検所見は、全体の78%に脳血管障
害、70%にアルツハイマー病の病理所見が認め
られた。認知症を呈さない症例の33%にも、臨

床的にアルツハイマー病と診断された症例と同
等のアルツハイマー病の病理所見が存在し、ラ
クナ梗塞や白質病変などの脳血管障害は、認知
症を呈した症例に有意に高率に認められた。

さらに、日系米国人男性を対象とした前向き
疫学研究¹¹⁾においても、病理学的に老人斑や神経
原線維変化と脳血管障害が共存すると、認知症
の出現率が2倍以上に増加することが示された。
すなわち、脳梗塞は認知症の臨床像の発現に対
して独立した寄与因子と見なされる。しかしな
がら、脳梗塞の存在は、アルツハイマー病の病
理所見の程度とは必ずしも相関せず、アルツハ
イマー病の病理所見に対する促進因子とはなら
ないと考えられている。

認知機能が正常な70歳以上の高齢者を対象に
10年間追跡した米国の前向き臨床研究¹²⁾では、観
察期間中に脳卒中を起こした症例群は、脳卒中
発作のなかった症例群と比較して認知症を呈す
るリスクが5・5倍高くなり、さらに軽度認知

障害（MCI）の症例では脳卒中後にアルツハイマー病に移行（転換）する確率が12・4倍高かった。すなわち、高齢者では脳卒中は軽度認知障害からアルツハイマー病に移行する危険因子となることが明らかにされた。

一方、軽度認知障害例を対象とした前向き研究では、観察開始以前に存在した脳血管障害はその後の認知機能低下には結びつかないことが示されており、軽度認知障害の高齢者では新たに起こる脳卒中が臨床像を修飾する可能性が示唆される。

以上のように高齢発症のアルツハイマー病では、脳血管障害は臨床像の発現に関与しており、脳卒中の予防、すなわち血管性危険因子の管理が認知症の発症を左右する可能性も示唆されている。

血圧の厳格な管理など脳血管障害の発症あるいは再発を抑制することで、血管性認知症の発

症を予防し、アルツハイマー病の臨床症状の悪化を抑えることができる可能性が示されている。

（秋田県立脳血管研究センター

神経内科 部長）

文献

- 1) Kalraia, R. : Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J. Neurol. Sci.*, 203~204, 29~34(2002)
- 2) Kroczyzn, AD. : Mixed dementia-the most common cause of dementia. *Ann. NY Acad. Sci.*, 977, 129~134 (2002)
- 3) Roman, GC., et al. : Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, 43, 250~260(1993)
- 4) Bowler, JV., Hachinski, V. : Vascular cognitive impairment : a new approach to vascular dementia. *Baillieres Clin. Neurol.*, 4, 357~376(1995)
- 5) Hachinski, V., Munoz, D. : Vascular factors in cognitive impairment-where are we now? *Ann. NY Acad. Sci.*, 903, 1~5(2000)
- 6) Tzourio, C., et al. : Effects of blood pressure lowering

with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch. Intern. Med.*, 163, 1069~1075(2003)

↳Forette, F., et al. : The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch. Intern. Med.*, 162, 2046~2052(2002)

∞De La Torre JC. : Alzheimer disease as a vascular disorder : nosological evidence. *Stroke*, 33, 1152~1162 (2002)

∞Snowdon, DA., et al. : Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun study. *JAMA*, 277, 813~817(1997)

∞Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study(MRC CFAS) : Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. *Lancet*, 357, 169~175(2001)

↳Petrovich, H., et al. : AD lesions and infarcts in demented and no-demented Japanese-American men. *Ann. Neurol.*, 57, 98~103(2005)

↳Gamaldo, A., et al. : Effect of a clinical stroke on the risk of dementia in a prospective cohort. *Neurology*, 67,

1363~1369(2006)

↳Vermeer, SE., et al. : Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N. Engl. J. Med.*, 348, 1215~1222(2003)

↳De Carli, C., et al. : Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology*, 63, 220~227(2004)

