
血管性認知症の脳循環代謝病態

Hemodynamic pathophysiology underlying vascular dementia

秋田県立脳血管研究センター神経内科／部長

長田 乾*

1. はじめに

血管性認知症は、単一の病態ではなく、脳血管障害のさまざま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。また、血管性認知症は、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ず、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あることから、血管性認知症の診断は主治医の臨床的印象に依存している。

アルツハイマー病と血管性認知症は、かつては認知症を呈する二大疾患とも言われ、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何れか二者択一を迫られていた。したがって、脳卒中の既往があったり、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做され、血管性認知症が過大に診断される傾向にあった。さらに、わが国ではかつて脳卒中が死因の一位を占めていたこともあって、アルツハイマー病に比べて血管性認知症の割合が多いと信じられていた。ところが、最近の疫学調査ではわが国においてもアルツハイマー病の有病率が血管性認知症を大きく上回ることが明らかにされている。

近年になってアルツハイマー病が脳血管障害と共通の危険因子や遺伝子多型を有することも明らかにされ、アルツハイマー病と脳血管障害が病理学的にも共存することが報告され、血管性認知症の疾病概念に変化が生じている。すなわち、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殆んどがかつては血管性認知症と安易に診断されていたが、現在では、「脳血管障害を有するアルツハイマー病 (AD with CVD)」と云う概念が広く受け容れられて

おり、脳血管障害を有する認知症が全て血管性認知症と云う訳ではない。

2. 血管性認知症の臨床病型と分類

(1) 病巣局在

血管性認知症の臨床病型は、①多発梗塞性認知症、②小血管病変に基づく認知症、③低灌流に起因する認知症、④脳出血に伴う認知症、および⑤認知症の発症に重要な意味を持つ領域の単一梗塞 (strategic single infarct) に分類される。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は、視床、前大脳動脈領域、後大脳動脈領域、および角回に代表される中大脳動脈領域の限局性病変に分類される (図1)。

(2) 時間経過

脳卒中と認知症の典型的な時間的関連性を図2に示す。脳卒中後に出現する認知症、すなわち脳卒中後認知症 (post-stroke dementia) は、NINDS-AIRENの診断基準¹⁾に従えば、脳卒中発症から3ヶ月以内に症状が現れる場合は認知症と脳血管障害と関連性が明らかで診断は難しくはない。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。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、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。また、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も、積極的に血管性認知症と診断すべきではない。

* Ken Nagata, M.D.: Director of Neurology, Research Institute for Brain and Blood Vessels Akita.

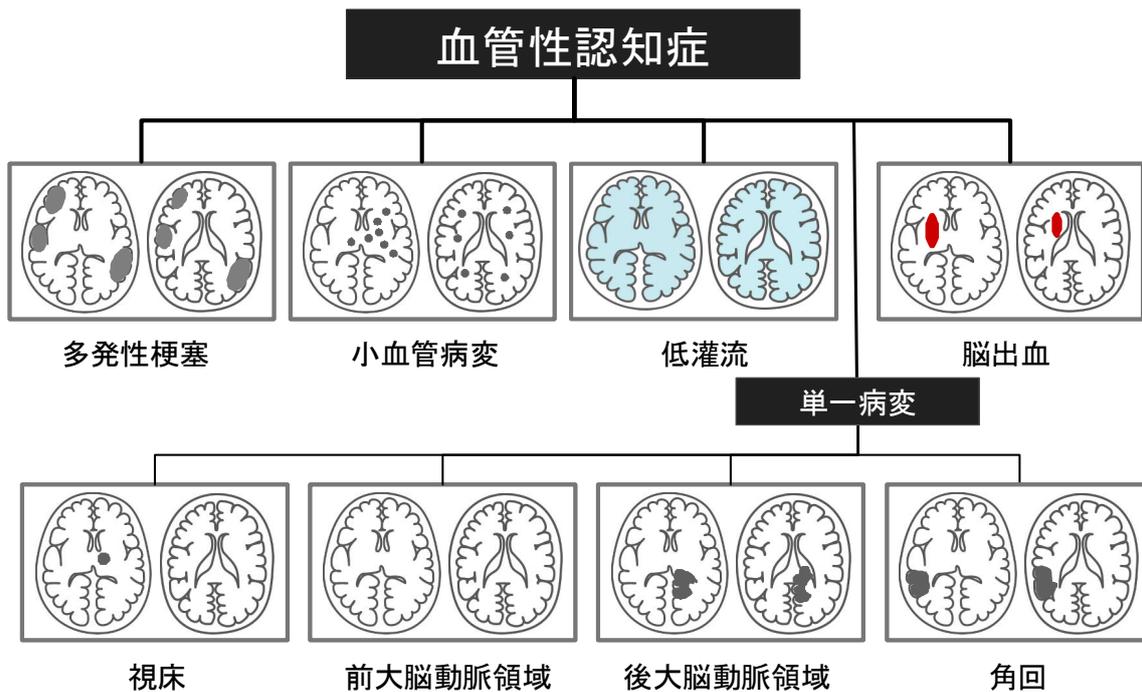


図1 病巣分布による病型分類

多発梗塞性認知症、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、および認知症の発症に重要な意味を持つ領域の単一梗塞 (strategic single infarct) に分類される。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は、視床、前大脳動脈領域、後大脳動脈領域、および角回に代表される中大脳動脈領域の限局性病変に分類される。

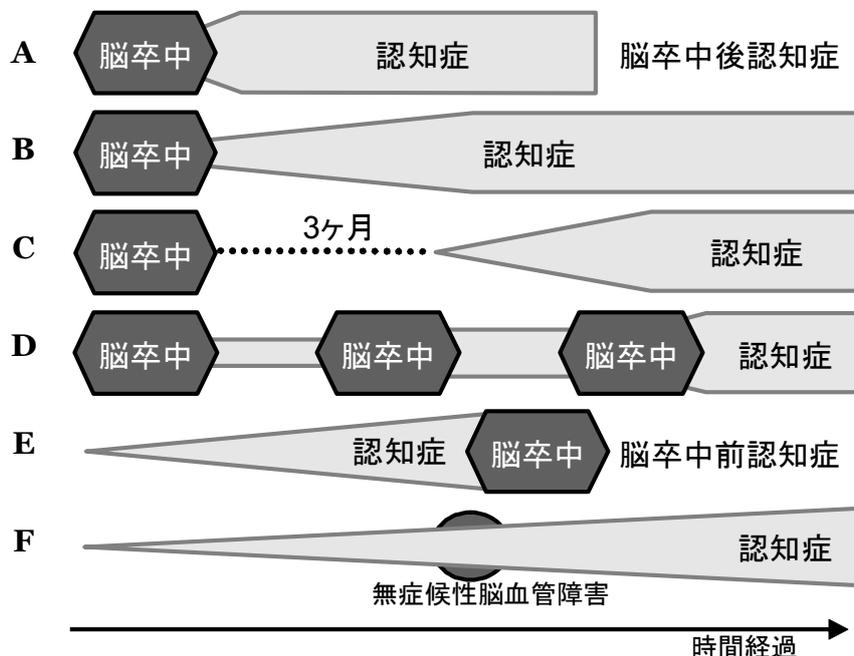


図2 時間経過による分類

脳卒中発症から3ヶ月以内に認知症が現れる脳卒中後認知症 (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) も血管性認知症の典型的な経過に含まれる。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、脳卒中前認知症と呼ばれ、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、血管性認知症と診断すべきではない。



図3 症例1の画像所見

X線CTでは右下側頭回から右角回に至る淡い低吸収域が認められ、拡散協調画像(DWI)では明瞭な高信号域として捉えられる。^{99m}Tc-HM-PAOによるSPECTでは、X線CTやMRIで示された梗塞巣よりも遥かに広範囲に低灌流が存在する。

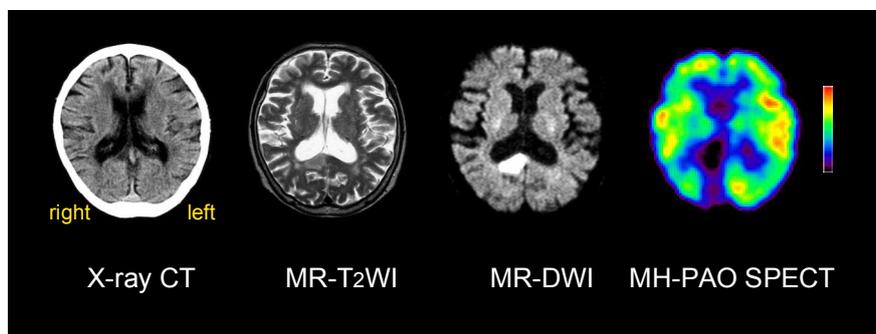


図4 症例2の画像所見

X線CTでは右後頭葉内側面の淡い低吸収域が認められ、拡散協調画像(DWI)では、右後頭葉内側面に高信号病変が捉えられ、^{99m}Tc-ECD SPECTでは、右後頭葉、右脳梁膨大部、およびその周辺の右側頭葉内側面から右頭頂葉で低灌流が認められる。

3. 血管性認知症の病態

(1) 急性発症の血管性認知症

NINDS-AIREN¹⁾の診断基準における「認知症の発症に重要な意味を持つ領域の単一梗塞」は、ICD-10診断基準²⁾に記載されている「急性発症の血管性認知症」に対応する臨床病型と考えられ、角回、視床、前部帯状回(前大脳動脈領域)、後頭葉(後大脳動脈領域)、前脳基底部分(前交通動脈動脈瘤破裂によるくも膜下出血)などがこうした範疇に含まれる^{3,4)}(図1)。

症例1:心原性脳塞栓により右中大脳動脈分枝閉塞をきたし、右中側頭回・右上側頭回から右角回に脳梗塞を生じた心房細動を有する79歳男性の急性期のCT、MRI、^{99m}Tc-HM-PAOによるSPECT画像を図3に示す。右側頭葉から右頭頂葉下部にいたる梗塞巣があり、さらに右後頭葉を除く右大脳半球全体に低灌流が認められた。神経学的には、麻痺性構音障害と軽度の左不全片麻痺に加えて、失見当識、

記憶障害、注意散漫、無頓着、全般的注意障害、病態失認、左半側空間無視、構成失行、着衣失行などの脱落症状が出現し、日常生活において常に見守りが必要な状態が続き、血管性認知症とみなされた。右中大脳動脈分枝閉塞で、錐体路を避けるように梗塞巣が生じたために、運動障害は軽微に留まったが、無頓着や注意障害、構成失行、着衣失行が残存した。画像診断では、CTやMRIで示された梗塞巣よりも遥かに広範囲に低灌流が存在した。

症例2:右後大脳動脈閉塞により、右後頭葉内側面や右脳梁膨大部に脳梗塞が生じ、左半側空間無視、記憶障害、注意障害、地誌の失見当識、構成失行、着衣失行などの脱落症状を呈した心房細動を有する86歳女性の急性期のCT、MRIおよび^{99m}Tc-HM-PAOによるSPECT画像を図4に示す。CTおよびT2強調画像でも淡く認められるが、拡散協調画像(DWI)では、右後頭葉内側面の新鮮梗塞は高信号域として明瞭に描出された。梗塞巣の存在に対応して右後頭

葉、右脳梁膨大部で著しい低灌流が存在し、さらにその周辺の右側頭葉内側面から右頭頂葉にも低灌流が認められた。右後頭葉内側面から、右脳梁膨大部、右側頭葉内側面（海馬）に及ぶ脳虚血により、視覚性記憶障害、地誌的失見当識に加えて、注意散漫、着衣失行、構成失行、病態失認などの劣位半球の脱落症状が生じたと解釈された。視覚性記憶障害、地誌的失見当識、着衣失行、構成失行、軽度の半側空間無視は、ほとんど改善せず慢性期に移行しても持続して認められた。

12例の単一の脳卒中による血管性認知症の報告⁴⁾では、12例中11例が左大脳半球病変で、12例中5例が視床あるいは視床下部に局限した小病変、後大脳動脈の脳塞栓により視床病変に後頭葉病変や海馬・脳梁膨大部損傷が加わった症例が3例、帯状回前部の損傷が2例であった。12例中11例で視覚性記憶障害が認められ、視覚構成行為の障害も見られたと報告している。MRIで指摘される病巣は限局性であっても、多くの場合、PETやSPECTで示される低灌流の範囲は遥かに広範であり、小病変による神経連絡線維の離断が多彩な病態を形成している可能性が議論されている。

(2) 多発梗塞性認知症

Hachinski^{5,6)}は、かつて「動脈硬化性認知症」と呼ばれていた曖昧な概念を批判して、単に動脈硬化のみでは認知症は生じないことを強調して、多発梗塞性認知症という概念を登場させた。すなわち、脳梗塞を繰り返して多発性脳梗塞を生じて、認知症に至る病態が想定されている。ラクナ梗塞が多発して認知症を生じる「皮質下性血管性認知症」と対比して、内頸動脈や中大脳動脈などの主幹動脈の閉塞により、大脳皮質を含む梗塞巣が多発する、所謂「皮

質性血管性認知症」と同義語として用いられることも多い。皮質梗塞を含む多発梗塞性認知症の場合でも、基底核や深部白質にラクナ梗塞を有することが多いことから、ICD-10の診断基準²⁾では、別項目に分けられている「皮質および皮質下混合性血管性認知症」のように、「皮質性」と「皮質・皮質下混合性」を厳密に区分することは難しい。

(3) 皮質下性血管性認知症

皮質下性血管性認知症には、多発性ラクナ梗塞による血管性認知症と、ビンスワンガー型血管性認知症が含まれる^{7,8)}。多発性ラクナ梗塞による血管性認知症は、「小血管病変に基づく血管性認知症」と同義語として扱われることがある。多発性ラクナ梗塞は、橋、大脳基底核、視床、深部白質などの穿通枝領域に直径15mm以下の小さな梗塞巣が多発する病態で、高血圧が最大の危険因子と考えられている。ラクナ梗塞は、所謂小血管病であり、殆どの場合、主幹動脈の閉塞性病変を伴わない。

皮質下性血管性認知症を、ビンスワンガー型とラクナ梗塞型と分類するとき、次のようなMRIの診断基準が設定されている。脳室周囲と深部白質の広範な白質病変（幅10mm以上の帽子型の白質病変、幅10mm以上の暈状白質病変、幅25mm以上のびまん性融合型の白質病変）がありラクナ梗塞を有するときにはビンスワンガー型、深部灰白質に5個以上のラクナ梗塞が存在し、中等度の白質病変を伴うときにはラクナ梗塞型として皮質下性血管性認知症と診断する。いずれの場合にも、皮質・皮質下梗塞、境界域（分水嶺）梗塞、脳出血あるいは正常圧水頭症が除外されることとしている⁹⁾。

症例3：皮質下性血管性認知症の62歳男性の画像所見を図5に示す。40代から構音障害や軽度の片麻

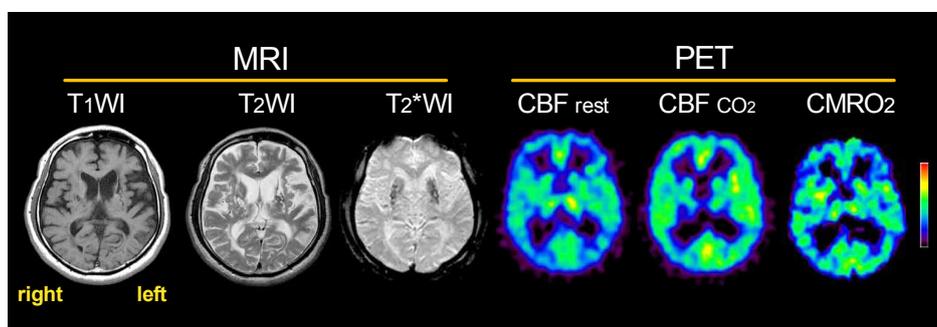


図5 症例3の画像所見

MRIでは、両側視床や基底核に複数のラクナ梗塞が散在し多発性ラクナ梗塞の像を呈する。PETでは、大脳皮質の脳血流量（CBF）は瀰漫性に低下し、脳酸素消費量（CMRO2）も両側大脳半球で広汎な領域で低下している。炭酸ガス吸入によってもCBFの上昇は僅かで、瀰漫性の脳虚血に加えて脳循環予備能が疲弊した状態と解釈される。

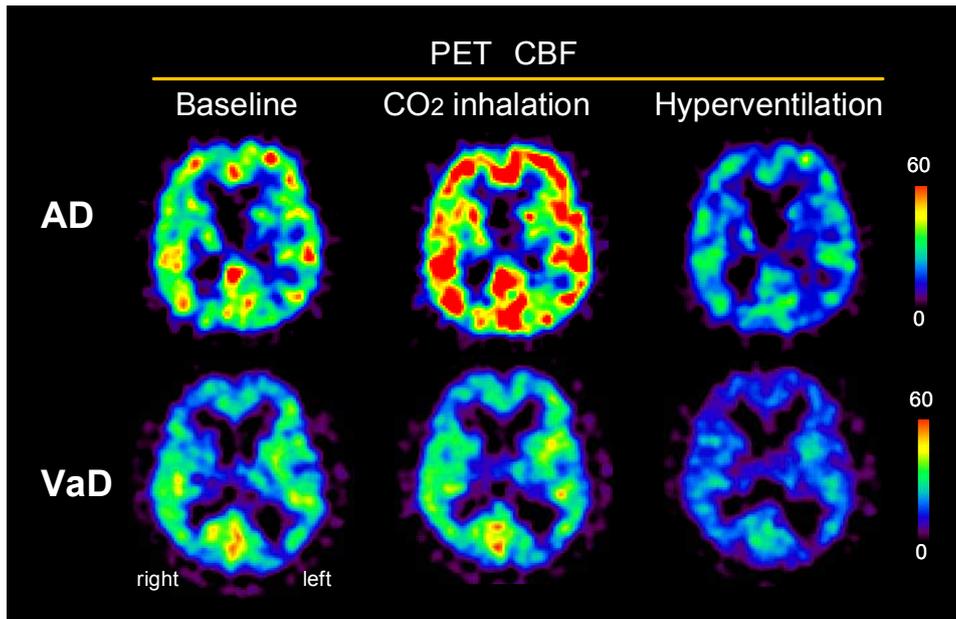


図6 アルツハイマー病と血管性認知症の血管反応性の比較

脳血管病変を有しないアルツハイマー病 (AD) では、炭酸ガス吸入 (CO₂ inhalation) によって大脳全体に明らかな血流増加が認められ、血管反応性がよく保たれていた。一方、血管性認知症 (VaD) では、炭酸ガス吸入により前頭葉では血流増加は殆んど認められず、血管反応性が疲弊している。過換気状態 (hyperventilation) では脳血流は瀰漫性に低下し、血管収縮の方向には血管反応性が残存していることから、すなわち脳内の小血管が既に最大拡張している「脳血管麻痺 (vasoparalysis)」の状態と見做された。

痺などの軽い脳梗塞を何度も繰り返し、徐々に動作が鈍くなり、偽性球麻痺や情動失禁を呈するようになり、注意散漫、無頓着、失見当識、記憶障害、判断力低下、病態失認に加えて、遂行機能障害、言語応答性の遅延などの認知機能低下が見られた。遂行機能低下などのために、仕事を継続することが困難となり、50歳で退職した。危険因子は、若い頃から未治療の高血圧、喫煙、脳卒中の家族歴などであった。MRIの水平断では、前頭葉の脳萎縮が認められ、両側視床や基底核に複数の小病変が散在し、T2*では低信号病変は認められないことから、すべてラクナ梗塞と考えられた。PETでは、大脳皮質の脳血流量 (cerebral blood flow: CBF) は広汎に低下し、脳酸素消費量 (cerebral metabolic rate of oxygen: CMRO₂) も両側半球で瀰漫性に低下していた。MRI上の病巣は基底核や視床に殆んど限局していたが、低灌流あるいは脳エネルギー代謝低下は遥かに広範囲に存在した。炭酸ガス負荷に対する血管反応性 (vascular reactivity: VR) は、安静時の脳血流画像と比較して、炭酸ガス吸入によっても CBF の上昇は殆ど見られず CBF の変化は極く僅かであったことから、血管反応性が疲弊した状態と解釈された。

23例の皮質下性血管性認知症を対象に、^{99m}Tc-ECD

SPECTの結果を三次元統計学的解析で比較した報告によれば、17名の健常対照群と比較して、右視床、左梁下回 (subcallosal gyrus)、帯状回、両側の上側頭回、左尾状核頭部で有意の低灌流がみられ、両側上頭頂小葉、右背外側前頭前野、帯状回では、認知症の重症度に比例して血流低下が観察された。

(4) 血管反応性によるアルツハイマー病と血管性認知症の比較

画像診断によるアルツハイマー病と血管性認知症の鑑別における有用な方法として、血管反応性 (VR) の評価が挙げられる。脳血流量 (CBF) は、動脈血炭酸ガス分圧 (PaCO₂) に比例して変化することが知られており、これは PaCO₂ の上昇に伴って脳内の小動脈が拡張する機能、すなわち脳循環予備能を反映する指標と考えられている。慢性脳虚血などにおいて脳血管が脳虚血に曝されると著明に拡張して、PaCO₂ が上昇しても、それ以上血管拡張が起こらず CBF は増加せず、脳循環予備能が疲弊した状態となる。実際には、微量の炭酸ガスを吸入、あるいはアセタゾラミドを静注によって脳組織の炭酸ガスを上昇させて、PET や SPECT を用いて CBF の変化を観察する。

これまでの検討から、脳虚血が長期にわたり存在

する血管性認知症では血管反応性は著明に低下するが、脳血管病変を有しないアルツハイマー病では血管反応性はよく保たれることが明らかにされている¹⁰⁻¹²⁾。

図6にアルツハイマー病と血管性認知症の代表例における血管反応性の比較を示す。皮質下の虚血性病変に起因する血管性認知症では、炭酸ガス吸入後に後頭葉と側頭葉の一部では僅かな血流増加が認められたものの、前頭葉では血流増加は殆んど認められない。一方、深呼吸 (hyperventilation) により PaCO₂ が低下すると CBF が瀰漫性に低下し小動脈が収縮したことが分かる。この所見は、脳内の小動脈がすでに最大拡張した状態を反映しており、すなわち「脳血管麻痺 (vasoparalysis)」と呼ばれ、脳循環予備能が疲弊した状態と見做される。これに対して、脳血管病変を有さないアルツハイマー病症例では、炭酸ガス吸入によって大脳全体に血流増加が認められ、正常の脳血管反応性と判定された。

血管性認知症は、脳血管障害を基盤とするさまざまな臨床病型の総称であり、アルツハイマー病のような臨床的、病理学的特徴を有しないために、その概念や診断基準に曖昧な点が含まれている。一方最近では、脳血管障害はアルツハイマー病の危険因子あるいは増悪因子と見做されるようになり、血管性因子を含めてアルツハイマー病をより幅広く捉える立場が支持されることから、血管性認知症は、アルツハイマー病との関連性や連続性を含めて、臨床像と画像所見との相関などに重点を置いたより実践的な診断基準の登場が待たれている。

文 献

- 1) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al: Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurolog*, 43: 250-260, 1993
- 2) World Health Organization: The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research, World Health Organization, Geneva, 1993
- 3) Tatemichi TK, Desmond DW, Prohovnik I: Strategic infarcts in vascular dementia. A clinical and brain imaging experience. *Arzneimittelforschung*. 45(3A): 371-385, 1995.
- 4) Auchus AP, Chen CP, Sodagar SN, Thong M, Sng EC: Single stroke dementia: insights from 12 cases in Singapore. *J Neurol Sci*, 203-204: 85-89, 2002
- 5) Hachinski VC: Multi-infarct dementia. *Neurol Clin*, 1: 27-36., 1983
- 6) Hachinski VC: Multi-infarct dementia: a reappraisal. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 5: 64-68, 1991
- 7) Erkinjuntti T: Types of multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand* 75: 391-399, 1987.
- 8) Loeb C: Binswanger's disease is not a single entity. *Neurol Sci*, 21: 343-348, 2000
- 9) Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al.: Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl*, 59: 23-30, 2000
- 10) Jagust WJ, Eberling JL, Reed BR, Mathis CA, Budinger TF: Clinical studies of cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 826: 254-262, 1997
- 11) Nagata K, Kondoh Y, Atchison R, Sato M, Satoh Y, Watahiki Y, Hirata Y, Yokoyama E: Vascular and metabolic reserve in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 21: 301-307, 2000
- 12) Nagata K, Sato M, Satoh Y, Watahiki Y, Kondoh Y, Sugawara M, Box G, Wright D, Leung S, Yuya H, Shimosegawa E: Hemodynamic aspects of Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 977: 391-402, 2002

この論文は、平成 21 年 7 月 25 日 (土) 第 23 回老年期認知症研究会で発表された内容です。