

---

---

# 血管性認知症 ; Revisited

## Vascular dementia; revisited

三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学／教授

富本秀和\*

---

---

### 1. はじめに

血管性認知症は古くは脳動脈硬化症、多発梗塞性認知症 (multi-infarct dementia; MID) と呼称されてきた。特に、多発梗塞性認知症については、1970 年、Tomlinson は老人斑や神経原線維変化などのアルツハイマー病理のみならず、血管病変による脳組織の空洞性病変が認知症発症に寄与することを指摘し、MID の概念を提唱した<sup>1)</sup>。この用語の提起はアルツハイマー病理と血管病変が相加的に認知症を発症することを指摘した点で重要であった。しかし、一方では大きな空洞性病変だけに注意が向けられ、欠損組織の小さいラクナ梗塞や白質病変など、小血管病変の重要性が看過される遠因にもなった。

血管病変に起因する認知症、すなわち血管性認知症の内 MID が占める割合は 2-3 割にすぎない。MID は大小の皮質・皮質下病変に起因するもので、病変の主座は大脳皮質領域にある。血管性認知症の診断基準として最も厳密な NINDS-AIREN 基準では、血管性認知症は 1.MID、2.Strategic single infarct dementia (認知症の発症に重要な部位の単一梗塞による認知症)、3.Small vessel disease with dementia (小血管性認知症)、4.Hypoperfusion (低灌流性認知症)、5.Hemorrhagic dementia (出血性認知症)、6.Other mechanisms (その他の機序によるもの) に分類されている。Strategic single infarct dementia は視床前核、視床背内側核、海馬、前脳基底部などの、特に優位側半球の記憶に重要な部位に生じた単一病変による認知症であるが、血管性認知症の数%を占めるに留まり頻度は高くない。

これらに対して、ラクナ梗塞や白質病変などの小血管病変による小血管性認知症は、血管性認知症の約半

数を占め、最も多い病型である。NINDS-AIREN 基準では本病型は皮質に病変の主座が存在するものと皮質下に存在するものに分類され、後者は皮質下血管性認知症に該当し、ラクナ梗塞が主体の多発ラクナ梗塞と白質病変が広汎に存在する Binswanger 病を含んでいる。皮質主体の小血管性認知症はその多くがアミロイド血管症である。アミロイド血管症の大部分はアルツハイマー病理が併存して孤発性であり、遺伝性アミロイド血管症はごく一部を占めるに過ぎない。

### 2. 血管性認知症とアルツハイマー病—混合病理の機序

近年、高血圧、糖尿病、高脂血症、肥満などの中年期の生活習慣病がアルツハイマー病の発症危険因子であることが明らかになり、血管性認知症と共通の発症素因がアルツハイマー病でも指摘されている。また、Nun 研究や HAAS 研究の結果から、臨床病理学的にも老人性変化と血管病変は相加的に認知症発症に関与することが明らかにされている<sup>2)</sup>。これらを背景に、混合型認知症、すなわちアルツハイマー病と血管性認知症の合併は従来想定されてきたよりも高率であることが報告され、両疾患の発症に何らかの相互干渉が存在することが推定される。

アルツハイマー病では慢性脳低灌流が病態の加速因子になっているとの仮説が提唱されている。実際、アルツハイマー病ではアミロイドβタンパク (Aβ) が老人斑以外の血管壁にも沈着する。血管壁へのアミロイド沈着は小血管の閉塞・破綻を生じさせ慢性脳低灌流状態の原因になる。慢性脳低灌流は Aβ の凝集性を亢進させ、アミロイド前駆体タンパク (APP) 遺伝子過剰発現マウスの認知機能を増悪させることから (図 1)<sup>3,4)</sup>、*vicious cycle* が成立する可能性がある。

---

\* Hidekazu Tomimoto, Professor: Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Mie University.

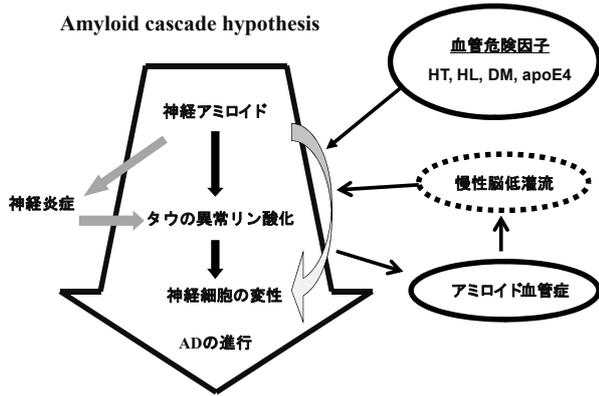


図1 慢性脳低灌流による病態の増悪。血管壁に沈着したアミロイドは血管の出血・狭窄を生じて微循環障害の原因になる。その結果、慢性脳低灌流がAβの凝集性を亢進させ、さらにアルツハイマー病を加速させる可能性がある。

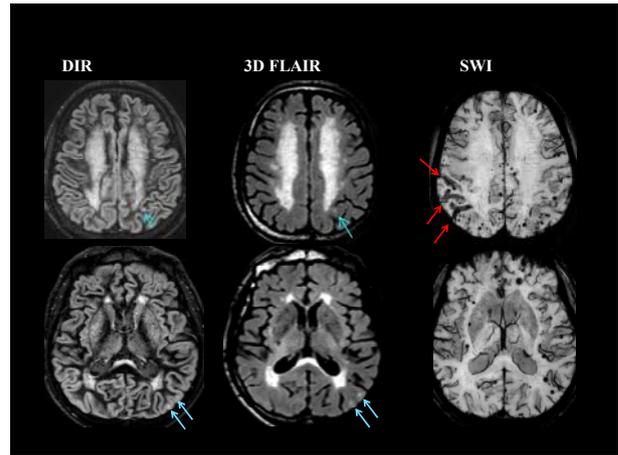


図2 81歳男性の頭部MRI (3 Tesla)。階段状に進行する歩行障害、認知症を呈し、頭部CTでは基底核の多発ラクナ梗塞・広汎白質病変があることから、皮質下血管性認知症が疑われた。頭部MRIではこれらの他、susceptibility weighted image (SWI) で皮質ヘモジデロシス (赤矢印)、脳葉型 microbleeds が認められ、double inversion recovery (DIR) 3D-fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像で皮質微小梗塞を認めている (青矢印)。

- CAAの一部はADに重複し、ADの80-100%はCAAを合併する。

### 3. 小血管性認知症；皮質型と皮質下型

高血圧性小血管病変は血管径に応じて、microatheroma、angionecrosis、lipohyalinosis、fibrohyalinosis などの様々な病理変化を呈する。特に、fibrohyalinosis は中膜の線維性硬化が特徴で大脳白質に高頻度であり、白質病変の発症と関連している。このような高血圧性小血管病変は、基底核・視床・橋などの穿通枝領域に多く、アミロイド血管症の生じやすい皮質領域には少ない。反対にアミロイド血管症は穿通枝領域には稀であり<sup>5)</sup>、2種類の小血管病変の分布には棲み分けが認められる。

アミロイド血管症は決して稀な病態ではなく、一般剖検脳で 28-38%に存在し、特に認知機能障害脳では高率で 55-59%に観察されたとの報告がある<sup>6)</sup>。アルツハイマー病剖検脳では報告によって異なるが 78-100%にアミロイド血管症が存在し、アミロイド血管症とアルツハイマー病理の重症度には弱いながら正の相関が存在する。特に、毛細血管壁に沈着するタイプのアミロイド血管症 (capillary CAA) や後頭葉領域で両疾患の相関は顕著である<sup>7)</sup>。

脳葉型 microbleeds (lobar cerebral microbleeds: CMB)<sup>8)</sup>、皮質微小梗塞 (cortical microinfarction: CMI)<sup>9)</sup>、皮質型くも膜下出血 (cortical SAH)<sup>10)</sup> などの病変は、近時、MRI で検出可能となっている (図2)。これらはアミロイド血管症で増加するため、特に高齢者ではアミロイド血管症の指標となる。特に、脳葉型 CMB は後頭葉領域の微小血管に生じやすく、ApoE 遺伝子型では ApoE ε4 が多い。アルツハ

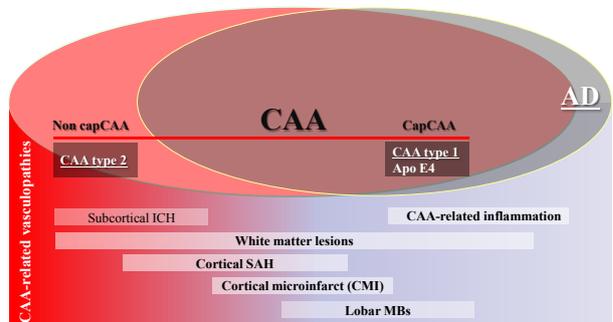


図3 アミロイド血管症とアルツハイマー病の関係の模式図。CAA、アミロイド血管症；AD、アルツハイマー病；ICH、脳出血；SAH、くも膜下出血；CMB、微小脳出血。

イマー病理を伴うことも高頻度で血管炎を随伴し CAA-related inflammation を呈する場合もある (図3)。

### 4. 血管性認知症とアルツハイマー病の臨床的鑑別

血管性認知症に特徴的とされる白質病変は、頻度は低いアルツハイマー病でも存在する。いっぽう、アルツハイマー病に特徴的な海馬萎縮は、程度は軽いものの血管性認知症でも存在する。白質病変や海馬萎縮はマウスの慢性脳低灌流モデルで再現可能で

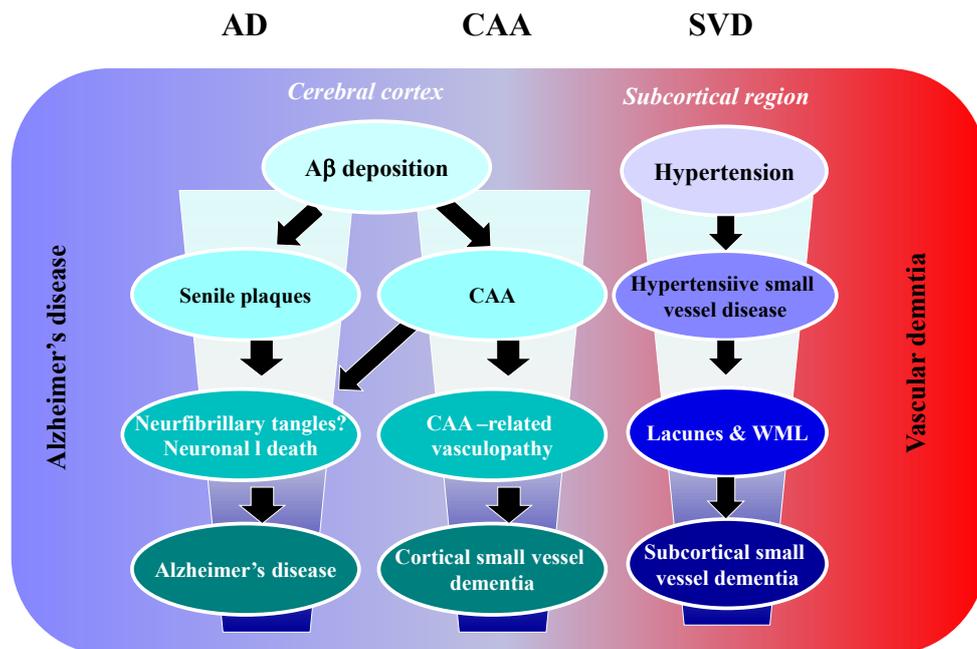


図4 アルツハイマー病 (AD)、アミロイド血管症 (CAA)、皮質下血管性認知症 (SVD) の関係。

あり、一か月の慢性脳低灌流では白質病変のみが生じ<sup>11)</sup>、8か月間の長期低灌流ではこれに海馬萎縮が加わる<sup>12)</sup>。

従って、両疾患の鑑別はMRテンソル画像など白質病変の重症度評価や、VSRADによる海馬萎縮の定量評価などに基づいて総合的に行う必要がある。また、臨床症候を慎重に評価することが重要であり、発症早期から歩行障害、偽性球麻痺を生じる場合は純粋なアルツハイマー病の可能性は少ない。精神神経症候として、血管性認知症では自発性の低下、抑うつ、不安、焦燥が多く、記憶力の低下は必ずしも目立たない。一方、アルツハイマー病では健忘が高度で人格の形骸化、取り繕い、場合合わせ反応が目立つといった特徴がある。

### 5. おわりに

アミロイド血管症は皮質型の小血管性認知症の一つであるが、一部はアルツハイマー病理をともなっており、混合型認知症に位置づけられる(図4)。今後、画像マーカーに基づいてアミロイド血管症の病態を解明することが血管性認知症の理解につながるものと考えられる。

### 文献

1) Tomlinson BE, Blessed G, Roth M.: Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci.*

11: 205-242, 1970

2) Petrovitch, H, Ross, GW, Steinhorn SC et al.: AD lesions and infarcts in demented and non-demented Japanese-American men. *Ann Neurol* 57: 98-103, 2005

3) Kitaguchi H, Tomimoto H, Ihara M et al.: Chronic cerebral hypoperfusion accelerates amyloid  $\beta$  deposition in APPSwInd transgenic mice. *Brain Research* 1294: 202-210, 2009

4) Yamada M, Ihara M, Okamoto Y et al.: The influence of chronic cerebral hypoperfusion on cognitive function and amyloid  $\beta$  metabolism in APP overexpressing mice. *PLoS One* 6: e16567. 2011

5) Thal DR, Griffin WST, de Vos RAI et al.: Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 115: 599-609, 2008

6) Keage HA, Carare RO, Friedland RP et al.: Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia: a systematic review. *BMC Neurol.* 9: 3, 2009

7) Attems J.: Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms. *Acta Neuropathol.* 110: 345-359, 2005

- 8) Pettersen JA, Sathiyamoorthy G, Gao F-Q et al.: Microbleed topography, leukoaraiosis, and cognition in probable Alzheimer disease from the Sunnybrook Dementia study. *Arch Neurol* 65: 790-795, 2008
- 9) Ii Y, Maeda M, Kida H et al.: *In vivo* detection of cortical microinfarction with ultrahigh-field MRI in subjects with cognitive impairment. *J Neuroimaging* in press.
- 10) Kumar S, Goddeau R.P. Jr., Selim MH et al.: A traumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology* 74: 893-899, 2010
- 11) Shibata M, Ohtani R, Ihara M et al.: White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 35: 2598-2603, 2004
- 12) Nishio K, Ihara M, Yamasaki N et al.: A mouse model characterizing features of vascular dementia with hippocampal atrophy. *Stroke* 41: 1278-1284, 2010

この論文は、平成 23 年 7 月 30 日（土）第 25 回老年期認知症研究会で発表された内容です。