

<シンポジウム 09—1>皮質下性血管障害の病態と治療

皮質下血管性認知症；認知症疾患における位置づけ

富本 秀和

(臨床神経 2011;51:940-942)

Key words : 皮質下血管性認知症, 白質病変, Binswanger病, アルツハイマー病

1. はじめに

皮質下血管性認知症 (Subcortical vascular dementia ; SVD) は血管性認知症の重症である。血管性認知症のなかではもっとも多く約半数を占め¹⁾。比較的均質な臨床症候, 病態を呈することから, 血管性認知症の中核群と考えられている。白質病変とラクナ梗塞はその主要な病変であるが, いずれも高血圧性小血管病変を基盤とし多少なりとも併存する。このため, ラクナ梗塞が主体である場合は多発ラクナ梗塞, 白質病変が高度である場合は Binswanger 病と呼称されている。因みに, Binswanger 病は 1894 年, Binswanger によって記載された広汎白質病変を特徴とする血管性認知症であり, 当初から光顕的な記述を欠いたため, その臨床病理学的位置付けが問題となってきた。

2. 皮質下血管性認知症とアルツハイマー病

血管性認知症の診断基準としてもっとも厳密とされる NINDS-AIREN 基準²⁾では, 血管性認知症を大別し, 1) 大小の脳梗塞が主に皮質領域を中心に多発するもの (多発梗塞性認知症 ; Multi infarct dementia (MID)), 2) 戦略的部位の単発梗塞による認知症 (Strategic single infarct dementia), 3) 小血管性認知症 (Small vessel disease with dementia) に分類している。3) の小血管性認知症はさらに皮質下性, 皮質性に分類され, 前者は SVD に相当し, 後者の多くはアミロイド血管症 (CAA) である。

近年, 血管性認知症とアルツハイマー病の合併や連続性が指摘され³⁾, いわゆる混合型認知症の病態が注目されている。この中には, アルツハイマー病と血管性認知症がそれぞれ独

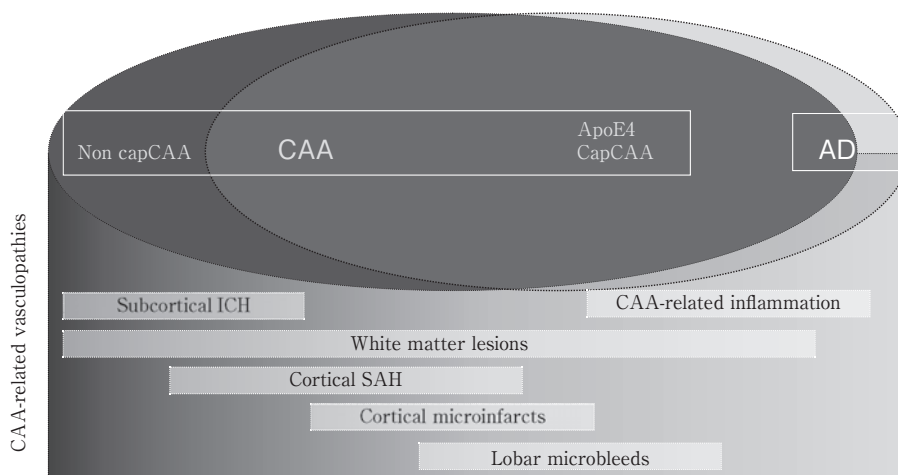


Fig. 1 A schematic drawing of the relationship between CAA and Alzheimer's disease. ICH, intracerebral hemorrhage; capCAA, capillary cerebral amyloid angiopathy; SAH, subarachnoid hemorrhage.

Most patients with AD exhibit CAA. Patients with Apo Ee4 genotype are more likely to have capillary amyloid deposits (capillary CAA; CAA type I) and Alzheimer's pathology. Micropathologic lesions including cortical SAH, cortical microinfarctions and lobar microbleeds may be alternative radiological markers for CAA.

立して発症した場合がふくまれる。したがって、アルツハイマー病に合併する血管病変として多発梗塞性認知症、戦略的部位の単発梗塞による認知症、皮質下血管性認知症の3パターンが存在する。一方、CAA そのものが混合型認知症の原因となる場合がある。CAA は独立して認知症の原因となりえるが、高率にアルツハイマー病理を随伴するため、アルツハイマー病とも連続した病態である。アルツハイマー病患者脳の78~100%はCAAをともなっており⁴⁾、重度のCAA症例やApoE4遺伝子を有する症例はアルツハイマー病の可能性が高い。

CAAは視床、基底核、橋などといった高血圧性小血管病変を生じやすい部位では比較的まれであり、CAAと高血圧性小血管病変の分布には重複が少ない⁵⁾。この理由は不明であるが、ひとつには高シヤストレス環境下でアミロイド沈着が生じにくい機序も推定される。SVDの血管病変は穿通枝領域に顕著であり、ラクナ梗塞、白質病変、穿通枝型 microbleeds (MBs) が特徴的である。これに対し、CAAの場合はアミロイド沈着が大脳皮質領域にほぼ限局し、皮質下出血や白質病変の原因となる。さらに最近では、大脳皮質や皮髄境界直下白質に分布する脳葉型 MBs、皮質型クモ膜下出血⁶⁾、皮質微小梗塞⁷⁾などの微小血管病変が存在し、様々な程度のアルツハイマー病変を随伴することが明らかになってきた。近年、脳葉型 MBs、皮質微小梗塞、高齢者の皮質型くも膜下出血の3病変を指標としてCAAのMR診断が可能となりつつあり、さらにアルツハイマー病診断の端緒となる可能性もある (Fig. 1)。

3. 皮質下血管性認知症の病態と治療

SVDにみられる白質病変は慢性脳虚血による脱髄、浮腫が主体である。アルツハイマー病でも白質病変をみとめることがあるが、SVDと比較すると脳室周囲病変が主体で深部白質病変は少ないこと、程度が軽い傾向があること、比較的後方優位などの特徴がある。白質病変では、脱髄が高度になると軸索が障害され、逆行性に灰白質ニューロンの機能が低下して神経ネットワーク機能が障害される。大脳基底核や前頭皮質の神経細胞の機能低下は、それぞれパーキンソンズムや前頭葉機能障害としての実行機能障害につながる⁸⁾。また、コリン神経系の投射路に当たる外包は白質病変で障害されるため、SVDではコリン神経系の機能低下をとまなう⁹⁾。

SVDの治療は血管病変への対策と認知症の管理に大別して考えられる。修正可能なものとして、高血圧は白質病変、ラクナ梗塞の最大の危険因子である。SVDではとくに non-dipperが多いため、血圧管理は家庭血圧を参考とし日内変動に注意しておこなう。認知機能維持のための至適降圧レベルがどこまでか？という点に関してコンセンサスはえられていないが、降圧薬としてはカルシウム拮抗薬、レニンアンジオテンシン系 (RAS) 抑制薬 (ACE 阻害薬、ARB など)、少量の利尿薬が推奨される。とくに MBs が多発する例では症候性脳出血のリスクがあり、抗血小板療法は十分な血圧管理下におこなう。薬剤としては出血性合併症の少ないシロスタゾー

ルが推奨される。

抗認知症薬に位置付けられるコリンエステラーゼ阻害薬や NMDA 受容体拮抗薬メマンチンは血管性認知症に有効とする報告があり¹⁰⁾、認知症疾患治療ガイドライン 2010 では grade B (リバステイグミンは grade C1) で推奨されている。ただし、血管性認知症に対するこれら薬剤の保険適応はわが国ではみとめられていない。三環系抗うつ薬は血圧変動のため白質病変を増悪する可能性や抗コリン作用による認知機能への悪影響の可能性が指摘されており、抑うつをとまなう場合は selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) や serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor (SNRI) をもちいる。意欲・自発性の低下には塩酸アマタジン、ニセルゴリンが有用である。幻覚、妄想、徘徊、身体的攻撃性には塩酸チアプリドや非定型抗精神病薬をもちいる。ただし、非定型抗精神病薬の服用で死亡率が1.6~1.7倍に増加するとのFDAの勧告があり、過量にならないように注意する。なお、抑肝散、抗てんかん薬のカルバマゼピン、バルプロ酸、少量の抗うつ薬ミアンセリンが上記に有効なばあいがああり、試してみる価値がある。

文 献

- 1) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995;45:1161-1168.
- 2) Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993;43:250-260.
- 3) Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology* 2009;72:368-374.
- 4) Attems J. Sporadic cerebral amyloid angiopathy: pathology, clinical implications, and possible pathomechanisms. *Acta Neuropathol* 2005;110:345-359.
- 5) Thal DR, Griffin WS, de Vos RA, et al. Cerebral amyloid angiopathy and its relationship to Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:599-609.
- 6) Kumar S, Goddeau RP Jr, Selim MH, et al. Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology* 2010;74:893-899.
- 7) Ii Y, Maeda M, Kida H, et al. *In vivo* detection of cortical microinfarction with ultrahigh-field MRI in subjects with cognitive impairment (abstract). *VasCog* 2011. Lille, France, 2011.
- 8) Ihara M, Tomimoto H, Ishizu K, et al. Decrease in cortical benzodiazepine receptors in symptomatic patients with leukoaraiosis: a positron emission tomography study. *Stroke* 2004;35:942-947.

- 9) Tomimoto H, Ohtani R, Shibata M, et al. Loss of cholinergic pathway in vascular dementia of the Binswanger type. *Dement Geriatr Cogn* 2005;19:282-288.
- 10) Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:479-486.

Abstract

Subcortical vascular dementia: Significance in the differential diagnosis of dementia

Hidekazu Tomimoto, M.D.

Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine

Subcortical vascular dementia (SVD) is a subtype of vascular dementia which constitutes approximately half of vascular dementia in Japan. It is featured by hypertensive small vessel disease such as white matter lesions and lacunar infarctions. The clinical and pathological features of SVD are relatively uniform. White matter lesions may remain asymptomatic but may develop subcortical dementia and Parkinsonism, if neural network function is impaired severe enough. SVD and CAA are considered to be a subcortical and cortical counterpart of small vessel disease, respectively, and the latter is closely associated with Alzheimer's disease. Therapeutic strategy for SVD is classified to the remedies for vascular risk factors and anti-dementia treatment. Anti-choline esterase inhibitors and memantine may be beneficial for SVD patients, but are not approved as therapeutic agents for vascular dementia.

(*Clin Neurol* 2011;51:940-942)

Key words: Subcortical vascular dementia, white matter lesions, Binswanger's disease, Alzheimer's disease
