＜教育講演　(3)-2＞

血管性認知症とアルツハイマー病の共通病態と鑑別診断

冨本　秀和[1)]

要旨：アルツハイマー病（AD）と脳血管障害（CVD）の両者に起因する認知症は混合型認知症と呼称され，AD with CVD の用語ももちいられている．AD にはアミロイド血管症がほぼ必発し，それに付随する脳葉型微小出血，皮質型くも膜下出血，皮質微小梗塞などの微小血管病変がみとめられる．アミロイド血管症に加え老人斑，神経原線維変化などの AD 病理があれば診断は AD であるが，これらが無ければ VaD の範疇に属する．AD と VaD の間には重複する病態があり，各々の臨床的特徴の理解が重要である．

（臨床神経 2013;53:915–918）
Key words：血管性認知症，混合型認知症，アルツハイマー病，微小出血，皮質微小梗塞

はじめに

アルツハイマー病（AD）は認知症の原因の半数以上を占めている．いっぽう，血管性認知症（VaD）わが国では認知症の最大の原因とされてきたが，近年は減少傾向にあり，認知症の原因の 2 ～ 3 割を占めている．両疾患は認知症の基礎疾患としてもっとも高頻度であり，両疾患が偶然に合併することは容易に予測される．しかし，実際に両者の合併は予測値より高頻度であり，双方の病理機序機転に連続性や相互作用が指摘されている．

久山町研究では AD が加齢とともに増加するのに対して，VaD は 80 歳をピークに頭打ちになり，むしろ混合型認知症の割合が増加する[1)]．また，米国の Nun Study では老人斑や神経原線維変化などの病理変化に脳梗塞などの脳血管病変が合併すると，認知症の発症が 20 倍以上に増加することが報告されており，認知機能障害に両者の病理変化は相加的または相乗的に作用する[2)]．このような双方の病理変化を併せ持つ症例を混合型認知症としたばあい，その頻度は認知症全体の 2 ～ 4 割におよぶとの報告もあり，近年，両疾患の共通病態の理解と鑑別診断の重要性が指摘されている[3)]．

「混合型認知症」の定義

VaD と AD を鑑別するばあいに，混合型認知症診断の問題は避けられない．混合型認知症は，DSM-IV では AD+VaD の臨床像や画像所見，ICD-10 では AD，VaD の診断基準を満たすものとされている．Hachinski 虚血スコアでは臨床症状スコア 4 点以下を AD，7 点以上を VaD，5，6 点を混合型認知症としている．これらの基準では基本的に AD と VaD が合併したものを混合型と位置づけているが，ADDTC 診断基準では虚血性脳血管障害に認知症をきたす全身疾患や頭蓋内疾患が合併したものとしており，AD のみならず他の変性型認知症や甲状腺機能低下症などの全身病態も包含されている．

純粋な VaD と AD の間に，双方の病理変化が種々の割合で混在する．AD と VaD の病理変化が単独でも認知症を来す程度であれば診断は容易であるが，不十分な病変であっても相加的に認知症を発症するばあいがあることは，Nun Study の結果が示している．したがって，純粋な病態の特徴，および各々の病理変化の認知機能への影響を知っておくことが望ましい．しかし，脳血管病変は病巣の大きさや分布によって認知機能への影響が異なっているため，アルツハイマー病理が存在するばあいに脳血管病変の認知機能障害への関与を推定することは容易ではない．このため，NNDS-AIREN 診断基準では混合型認知症の用語はもちいるべきではないとして，AD with cerebrovascular disease（CVD）の用語も提唱している．

高血圧性脳小血管病と認知症

認知機能障害にアルツハイマー病理と血管病理がそれぞれどの程度影響するかは，病変密度や空間的拡がりの影響が大きい．認知機能に影響する病巣として Kalaria らは海馬萎縮，アルツハイマー病理の他に，ラクナ梗塞，白質病変，微小梗塞を指摘し，大梗塞の認知症発症への関与は少ないとしている[4)]．実際，大小の皮質梗塞を主体とする多発梗塞性認知症では，脳卒中発作による運動知覚障害や失語・失行・失認などが遺残し，脳卒中後遺症の側面が大きい．反対に，VaD の過半数を占める脳小血管病では粗大な神経脱落症状はみとめず，前頭葉機能を中心に比較的定型的な進行性の認知機能障害を呈しやすい．

高血圧性脳小血管病はラクナ梗塞や白質病変の原因とな

[1)] 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学〔〒 514-8507　三重県津市江戸橋 2-174〕
（受付日：2013 年 5 月 31 日）

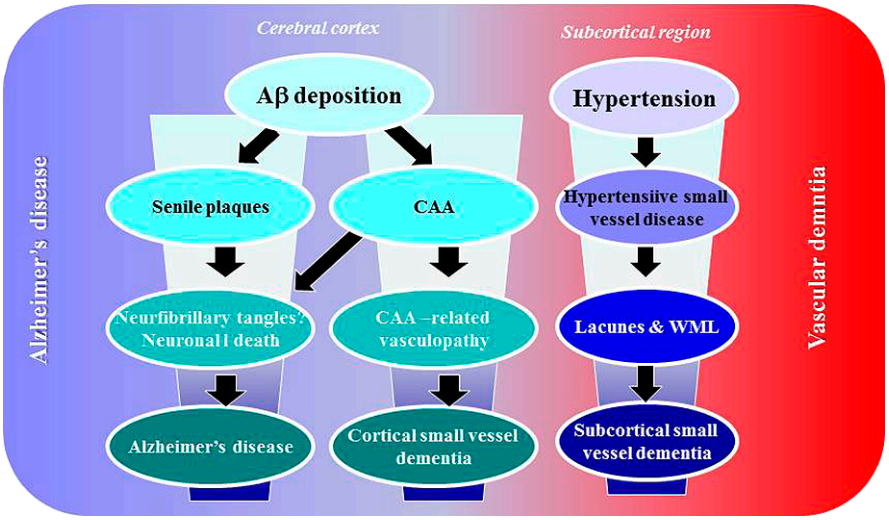

Fig. 1　脳アミロイド血管症の位置づけ．

り，認知症を発症すると皮質下血管性認知症（Subcortical ischemic vascular dementia; SIVD）と呼称される．このうち，ラクナ梗塞の多発が原因となるものは多発ラクナ梗塞，広範白質病変が主体となるものはビンスワンガー病である．

神経画像で捉えられる白質病変は純粋な脱髄ではなく軸索障害をともなっており，グリオーシス，血液脳関門障害が随伴している．広範白質病変があっても無症候性のばあいがあるが，拡散テンソル画像をもちいることで通常の T_2 強調画像，FLAIR 画像より良い症状との相関が得られる．白質病変の危険因子としては加齢と高血圧がもっとも強く関連し，臨床症状としては脳卒中の発症，認知症，パーキンソニズム，アパシーなどの精神症状が挙げられる．

ビンスワンガー病は 1894 年 Binswanger によって動脈硬化症による認知症として記載され，現在では VaD の中核群に位置づけられている．高血圧の結果，フィブロヒアリノーシス，すなわち髄質動脈の中・外膜の膠原線維の増生，中膜平滑筋細胞の脱落をきたし，脳実質では白質病変，ラクナ梗塞，脳出血，深部微小出血（deep microbleeds; MBs）をともなう．

アミロイド血管症（Cerebral amyloid angiopathy; CAA）と認知症

脳小血管病は穿通枝領域の高血圧性脳小血管病と，皮質領域主体のアミロイド血管症に大別される．アミロイド血管症は決してまれな病態ではなく，一般剖検脳で 28 ～ 38% にみとめられ，認知機能障害があるばあいには 55 ～ 59% と高率である．AD 患者では 80 ～ 100%とほぼ全例でアミロイド血管症が存在する．とくに，毛細血管壁に沈着するタイプのアミロイド血管症（Capillary CAA）は Apo E4 遺伝子型やアルツハイマー病との関連が強い．アミロイド血管症が老人斑や神経原線維変化などのアルツハイマー病理をともなわず，それ単独で認知症を発症するばあいがある．そのような症例は皮質型の小血管病性認知症に位置づけられるが，有意なアルツハイマー病理をともなうばあいはアルツハイマー病である．したがって，アミロイド血管症はアルツハイマー病と血管性認知症の間に位置づけられる病態である（Fig. 1）[5]．

アミロイド血管症は最終的診断には病理情報が必要であるが，近年その臨床診断基準（Boston 診断基準）が提唱され，皮質下出血の多発所見から臨床診断する試みが行われている．高齢者ではアミロイド血管症が多発し，臨床的に皮質下出血，白質病変の原因となることが知られている．一方，近年の画像診断の進歩により，脳葉型微小出血（lobar MBs），皮質型くも膜下出血，皮質微小梗塞などの微小血管病変が高率にみとめられることが報告されている．これらの変化はアミロイド血管症に特異的ではないが，高齢者では強く相関するためアミロイド血管症の画像診断マーカーとして期待されている．脳葉型微小出血は T_2* 強調または磁化率強調（SWI）画像で皮質・皮髄境界直下の 5 mm 以下の低輝度域として観察される．皮質型くも膜下出血は円蓋部中心にみられる微小な出血で，transient focal neurological episode（TFNE）と呼ぶ一過性の神経症状を呈することがある．皮質微小梗塞は MRI での検出は困難とされてきたが，大きさが径数十ミクロンから 4 mm 程度あり，2 mm を超えるものは 3 Tesla 以上の機種で検出可能となってきた[6)7)]．また，アミロイドに対する自己免疫性血管炎をおこすばあいがまれにあり，ステロイドや免疫抑制薬が有効なため注意が必要である．

アルツハイマー病と血管性認知症の臨床的特徴

基本的に AD は記憶障害や皮質の脱落症状がめだち頭頂・側頭葉の症状が主体であるのに対し，SIVD は実行機能障害や思考緩慢などの前頭葉機能の低下がめだつ．AD の精神症状は病識の欠如や取り繕いが特徴的であるが，SIVD では抑うつ，情動失禁，アパシーを高頻度にみとめる．しかし，

	ビンスワンガー病	アルツハイマー病
主病変部位	大脳白質	大脳皮質
基本病理	小血管病変	NFT，SP
病理・画像所見		
・白質病変	高度	中等度以下
・ラクナ梗塞	多い	少ない
・微小出血（MBs）	多い	やや多い
MBs の分布	脳深部	後頭葉優位の皮質領域
・皮質微小梗塞（CMIs）	少ない	多い
・海馬萎縮	中等度以下	高度

NFT：neurofibrillary tangle，SP：senile plaque，MBs：microbleeds，CMIs：cortical microinfarcts

Fig. 2　ビンスワンガー病とアルツハイマー病の鑑別診断．

AD では記憶障害が前景にたち実行機能障害もともなうため，混合型認知症を AD から鑑別することは神経心理プロフィールのみでは困難である[8]．一方，歩行障害，偽性球麻痺，尿失禁などの身体症状は SIVD では早期からみとめられるのに対し，AD では進行期までみとめない．したがって，AD がうたがわれる患者で発症早期からこれらの症状があるばあい，純粋な AD ではなく混合型の可能性がある．

脳 SPECT では AD では頭頂葉，後部帯状回，楔前部など AD 特異領域の低下を示すが，SIVD では前頭葉の，多発梗塞性認知症では斑状の血流低下を示す．脳脊髄液バイオマーカーでは AD でアミロイド β42 が低下，リン酸化タウが増加する．一方，VaD ではアルブミンの髄液 / 血液比が上昇する．頭部 MRI で白質病変，海馬萎縮はいずれにもみとめるが，前者は VaD，後者は AD に支持的である（Fig. 2）[5]．

アルツハイマー病と血管性認知症の合併病態

高血圧性脳小血管病とアミロイド血管症は，脳小血管病の分類ではそれぞれ 1 型と 2 型と位置づけられている．1 型脳小血管病は穿通枝領域，2 型脳小血管病は皮質領域に初発することから，両者の病変分布は本来相補的である．しかし，1 型脳小血管病と 2 型脳小血管病は共進展する傾向があり，1 型が高度になると 2 型も高度となる傾向が指摘されている[9]．Weller は共進展の機序として 1 型脳小血管病の進展によってアミロイドの血管中外膜や血管周囲腔を介する脳外への排出径路が障害される可能性を指摘している[10]．

結　語

アルツハイマー病，混合型認知症，血管性認知症を臨床症状から正確に鑑別することは必ずしも容易でないが，今後，神経画像やバイオマーカーの活用により正確な鑑別が可能になることが期待される．

※本論文に関連し，開示すべき COI 状態にある企業，組織，団体はいずれも有りません．

文　献

1）Matsui Y, Tanizaki Y, Arima H, et al. Incidence and survival of dementia in a general population of Japanese elderly: the Hisayama study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2009;80:366-370.
2）Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. JAMA 1997;277:813-817.
3）Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia: epidemiology, diagnosis, and treatment. J Am Geriatr Soc 2002;50:1431-1438.
4）Kalaria RN. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment: evidence from clinicopathological studies in humans. Stroke 2012;43:2526-2534.
5）Tomimoto H, Subcortical vascular dementia. Neurosci Res 2011;71:193-199.
6）Ii Y, Maeda M, Kida H et al. In vivo detection of cortical microinfarcts on ultrahigh-field MRI. J Neuroimaging 2013;23:28-32.
7）van Veluw SJ, Zwanenburg JJ, Engelen-Lee J, et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. J Cereb Blood Flow Metab 2013;33:322-329.
8）Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. Brain 2007;130:731-739.
9）Thal DR, Ghebremedhin E, Orantes M, et al. Vascular pathology in Alzheimer disease: correlation of cerebral amyloid angiopathy and arteriosclerosis/lipohyalinosis with cognitive decline. J Neuropathol Exp Neurol 2003;62:1287-1301.
10）Weller RO, Subash M, Preston SD, et al. Perivascular drainage of amyloid-beta peptides from the brain and its failure in cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer's disease. Brain Pathol 2008;18:253-266.

Abstract

Differential diagnosis and common pathology between Alzheimer's disease and vascular dementia

Hidekazu Tomimoto, M.D., Ph.D.[1)]

[1)] Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine

Dementia due to both Alzheimer's disease (AD) and cerebrovascular disease (CVD) is designated as mixed dementia, or alternatively, AD with CVD. Cerebral amyloid angiopathy almost always accompanies AD, and causes lobar microbleeds, cortical subarachnoid hemorrhage and cortical microinfarctions. Dementia exclusively with cerebral amyloid angiopathy is a form of vascular dementia, while it is classified to AD when significant Alzheimer's pathology coexists. Between AD and vascular dementia there are common and overlapping pathologies, which is important for differential diagnosis of these diseases.

(Clin Neurol 2013;53:915–918)

Key words: Vascular dementia, mixed dementia, Alzheimer's disease, microbleeds, cortical microinfarction