

皮質下血管性認知症の診断と治療

富本 秀和*

要旨：皮質下血管性認知症 (SVD) は比較的均質な臨床病理像を呈し，わが国の血管性認知症のおよそ半分を占める。広汎白質病変を特徴とするピンスワンガー型脳梗塞と多発ラクナ梗塞があるが，いずれも高血圧性小血管病変に起因する点で共通している。本稿では皮質下血管性認知症の概念，臨床症状とその発症機序，治療法について概説し，最後に近年話題になっているアルツハイマー病との関連や，鑑別診断について最新の知見を報告する。

(臨床神経 2010;50:539-546)

Key words：血管性認知症，白質病変，ピンスワンガー型脳梗塞，慢性脳低灌流，アルツハイマー病

1. はじめに

脳血管障害の結果生じる認知機能障害の名称として，古くは動脈硬化性痴呆 (Arteriosclerotic dementia)，多発梗塞性認知症 (Multi-infarct dementia ; MID) などの名称がもちいられてきた。しかし，「動脈硬化性痴呆」は認知機能低下に対応する責任病変の所在が不明確であり，「多発梗塞性認知症」は脳血管障害に起因する認知機能低下のごく一部しか説明しないなど，包括的な名称として不適切であった。このため，現在では血管性認知症 (Vascular dementia ; VaD) が一般的な呼称として定着している。

多発梗塞性認知症 (MID) の用語は，1970 年の Tomlinson らの報告に由来する¹⁾。彼らは，認知症患者の 50 剖検脳を健常者と比較してその病理学的特徴を検討し，皮質萎縮，脳室拡大，老人性変化 (老人斑，神経原線維変化，顆粒空胞変性) に加えて，脳梗塞容積が認知症発症と関連すると指摘した。その業績は，大きな組織欠損をともなう脳梗塞が認知症の責任病変であることを指摘した重要な論文として記憶されているが，一方では，ピンスワンガー型脳梗塞や白質病変，ラクナ梗塞など，小血管病変による認知症が見逃がされる要因にもなった。

いっぽう，アルツハイマー病の血管因子や VCI の概念など，現在の知識に照らしあわせてみると，Tomlinson の仕事は重要な指摘をふくんでいる。彼らは病理学的観察から，認知症発症に老人性変化と血管病変が独立して関与することを示し，アルツハイマー病変に起因すると判断されるものが 50%，血管病変によるものが 17%，混合型が 18% であったと報告している。疫学的病理研究である Asia-Honolulu Aging Study (HAAS) でも同様の指摘があり，アルツハイマー病変による認知症 20%，血管病変による認知症 24%，混合型 45%

とある²⁾。さらに，Jellinger によると，認知症の連続剖検 180 例の前向き解析において，アルツハイマー病変 46%，血管病変 8%，混合型 24% と報告され³⁾，いずれも混合病理による認知症の比重が高いことが指摘されている。

アルツハイマー病の病理変化は血管病変と相互に関連して認知機能障害に関与し，重複病理の影響はとくに高齢者で大きくなる。このため，純粋に血管病変によるもの以外に，混合型認知症や脳卒中後認知症 (Post-stroke dementia)，血管性軽度認知障害 (Vascular mild cognitive impairment) を包含する高位の概念として，血管性認知障害 (Vascular cognitive impairment ; VCI) といった用語も提唱されている⁴⁾。本稿では以上の歴史的経緯を踏まえて，皮質下血管性認知症 (SVD) を取り巻く状況の概説を試みる。

2. 血管性認知症の診断基準と分類

血管性認知症は，脳血管障害にともなって認知機能低下を示す症候群であり，異質な病態を包含している。研究用の診断基準としてもっとも広くもちいられている NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) 診断基準 (1990)，およびその分類表を示した (Table 1)⁵⁾。本基準では，大血管の閉塞によって大小の脳梗塞が多発し認知機能障害を呈する多発梗塞性認知症，小血管病変によって認知症を発症する小血管性認知症 (Small vessel disease with dementia)，記憶に重要な部位の障害による Strategic single-infarct dementia の 3 型が基本形である。これらの病型分類では病変部位は皮質，皮質下いずれをもふくむが，多発梗塞性認知症の梗塞巣は，大脳皮質領域が主体である。これに対して，小血管性認知症の血管病変は皮質下領域が主体であり，Strategic single-infarct dementia では皮

*Corresponding author: 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学講座 (神経内科) [〒514-8507 三重県津市江戸橋 2-174]
三重大学大学院医学系研究科・神経病態内科学
(受付日: 2010 年 6 月 17 日)

Table 1 Classification of VaD in the report of NINDS-AIREN international workshop (1993; summarized by the author) [Ref. 4].

1. <u>Multi-infarct dementia</u>
Multiple large complete infarcts involving cortical and subcortical areas.
2. <u>Strategic single-infarct dementia</u>
a; Cortical areas
Angular gyrus infarct
Posterior cerebral artery (PCA) infarcts
Anterior cerebral artery (ACA) infarcts
Middle cerebral artery (MCA) infarcts
b; Subcortical areas
Thalamic dementia
Basal forebrain infarcts
3. <u>Small-vessel disease with dementia</u>
a. Subcortical areas
Multiple lacunar strokes
Binswanger's disease
b. Cortical areas
Cerebral amyloid angiopathy
4. <u>Hypoperfusion</u>
5. <u>Hemorrhagic dementia</u>
6. <u>Other mechanisms</u>

Table 2 Diagnostic criteria for SVD (2000 by Erkinjuntti; summarized by the author) [Ref. 7].

I. The criteria include all of the following
A. Cognitive syndrome including both
Dysexecutive syndrome
Memory deficit (may be mild)
B. Cerebrovascular disease including
Evidence of cerebrovascular disease by brain imaging
Presence or a history of neurologic signs as evidence for cerebrovascular disease
II. Clinical features supporting the diagnosis
a. Episodes of mild upper motor neuron involvement
b. Early presence of a gait disturbance
c. History of unsteadiness and frequent, unprovoked falls
d. Early urinary frequency, urgency, and other urinary symptoms
e. Dysarthria, dysphagia, extrapyramidal signs
f. Behavioral and psychological symptoms
III. Features that make the diagnosis uncertain or unlikely
a. Early onset or progressive worsening of memory and other cognitive functions
b. Absence of cerebrovascular lesions on CT or MRI

質、皮質下いずれの病巣でも発症する。

小血管性認知症はわが国の血管性認知症の約半数を占めるもっとも重要な病型であり⁶⁾、ラクナ梗塞が多発する多発ラクナ梗塞性認知症、および広汎白質病変を特徴とするBinswanger型脳梗塞に分類される。ラクナ梗塞、白質病変いずれも穿通枝の小血管病変に起因するため、その病変は皮質下領域に分布している。2000年、本基準が策定されたNINDS-AIRENワークショップ(1990年)のメンバーであったErkinjunttiは、より均一な臨床病理像を呈する血管性認知症の亜型として「皮質下血管性認知症」の用語を提唱した⁷⁾⁸⁾。SVDはその大部分が小血管性認知症と重複しているが、皮質に分布する小血管病変をふくまないことに注意が必要である。ア

ミロイド血管症は大脳皮質を主座とする小血管性認知症の代表であり、白質病変をともしないもののアミロイド沈着は皮質・皮質内血管に限局している。基本3病型のほか、心不全などによる低灌流性血管性認知症、脳出血後遺症による脳出血性認知症、遺伝性血管性認知症などがある。さらに、遺伝性血管性認知症として遺伝性アミロイド血管症やCerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)、Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL)、Retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy (RVCL)、Fabry病などが挙げられる。

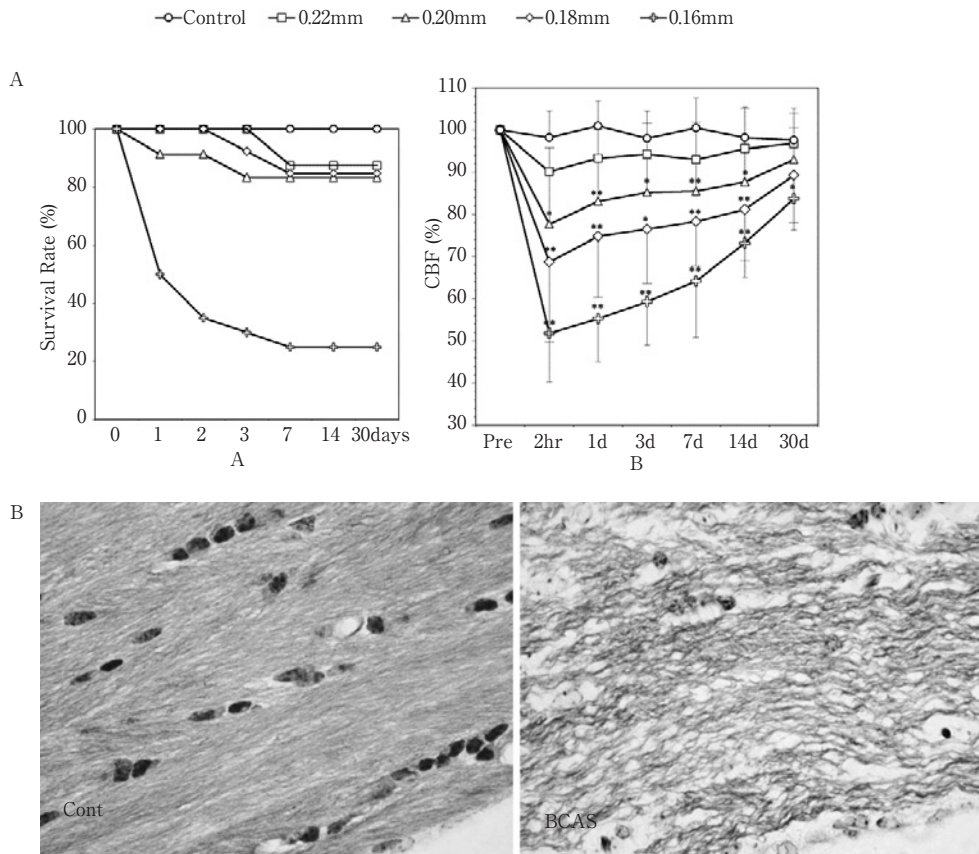


Fig. 1 A schema of mouse chronic cerebral hypoperfusion. The bilateral common carotid arteries of mice were narrowed (bilateral common carotid artery stenosis; BCAS) using microcoils with a varying internal diameter. Depending on the diameter of the microcoils, the survival rate (A, left) decreases and cerebral blood flow increases (B, right). Compared to the sham-operated mice (Cont), the BCAS mice showed white matter lesions consisted of redundant nerve fibers and vacuole formation (BCAS). Magnification $\times 400$ (2004. by Shibata et al.) [Ref. 23, 24]

3. 皮質下血管性認知症の概念

SVDの診断基準をTable 2に示した⁷⁾。SVDの中核をなすビンスワンガー型脳梗塞は、1894年に報告され、その記録はドイツの神経科医であるOtto Binswangerの講演録にみる⁹⁾ことができる。彼は、脳血管の動脈硬化、後頭葉・側頭葉白質の高度萎縮、側脳室後角・下角の開大など皮質下血管病変を主座とするが、大脳皮質はほぼ正常であった症例を呈示し、動脈硬化に起因する病態としてencephalitis subcorticalis chronica progressivaの名称のもとに記載した。1964年には、Jellingerらが病理学的な所見に基づき、progressive subcortical vascular encephalopathy of Binswanger typeとして疾患概念を記載している¹⁰⁾。さらに、1990年Bennettらは画像所見を考慮してビンスワンガー型脳梗塞の臨床診断基準を提唱した¹¹⁾。彼らは剖検例を検討し、本診断基準を満たした患者の大部分がビンスワンガー型脳梗塞であり、アルツハイマー病で本基準を満たしたものは184名中3名のみであったと報告している。

穿通枝領域の細動脈硬化は、血管壊死(angionecrosis)、リポヒアリノーシスなどと呼ばれ、ラクナ梗塞や出血の原因となる。いっぽう、白質の髄質動脈では中膜平滑筋細胞の変性と中外膜の膠原線維の増生がみられ、フィブロヒアリノーシス(fibrohyalinosis)と呼ぶ。Fibrohyalinosisでは血管内腔の閉塞はまれであるが、血管反応性が低下するため白質組織の慢性低灌流の原因となる¹²⁾。これらの細動脈硬化は、高血圧を共通の基盤として発症するため、白質病変とラクナ梗塞は通常は混在する。以上の事実を背景に、ビンスワンガー型脳梗塞と多発ラクナ梗塞性認知症を総称し、SVDの名称が汎用されるようになっている。

4. 皮質下血管性認知症の臨床症状

ビンスワンガー型脳梗塞を特徴づける白質病変に対し、その主要な危険因子として加齢、高血圧、糖尿病、喫煙、低教育歴などが指摘されてきた^{13)~15)}。臨床症状は大別すると、1)認知症、2)歩行障害、3)アパシー、抑うつなどの精神症状、4)めまいなどの非特異的神経症状がある。白質病変は軽度であ

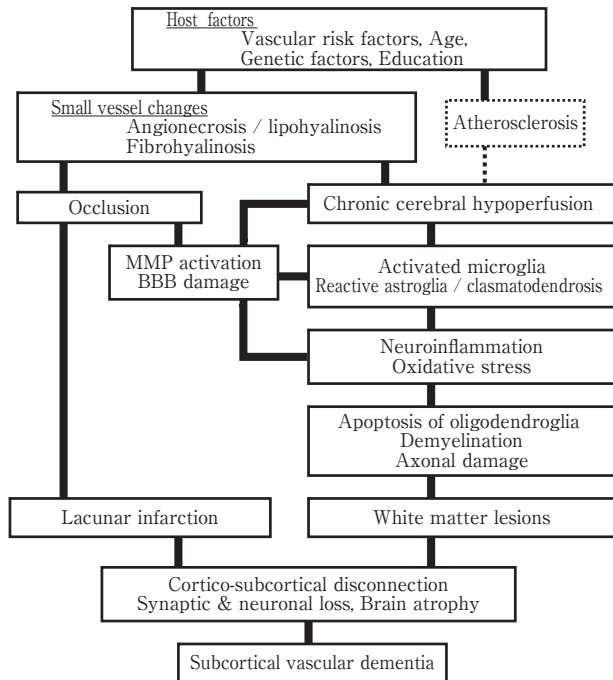


Fig. 2 A schema of the pathogenetic mechanism of SVD. Small vessel changes may cause its occlusion and lacunar infarction, whereas loss of vasomotor reactivity due to fibrohyalinosis in the small vessels may cause chronic cerebral hypoperfusion in the white matter. Subsequent glial activation and BBB damage are likely to induce neuroinflammation, and thence white matter lesions.

れば無症状で経過するが、広汎になると症状の原因となる。白質病変に関連する認知機能障害は実行機能障害が主体であるが、前向き縦断研究では白質病変の進行がいちじるしい群ほど認知症の発症が有意に多かった¹⁶⁾。歩行障害についても、白質病変が高度なほど歩行障害の増悪傾向が強いことが示されている¹⁷⁾。

ビンスワンガー型脳梗塞患者の多くは50~70歳台に発症し、緩徐進行性または階段状の経過をとる。神経症状としては、ラクナ梗塞・白質病変の程度や分布に応じて、固縮・姿勢反射障害をとまなうパーキンソニズム、偽性球麻痺、錐体路障害、失禁などがある。皮質下病変が主体であっても、けいれんをとまなうばあいがある。健忘は比較的軽度であり、むしろ前頭葉機能を反映する実行機能障害や判断力の低下がめだつ。精神症状としては無為・抑うつ、自発性の低下などがある。

高血圧はビンスワンガー型脳梗塞の大半の患者でみとめるが、縦断的にみると白質病変の進行期に血圧は低下し、受診時には血圧は正常のことがしばしばである。血圧の日内変動では、夜間の血圧低下が10mmHg以下に留まるnon dipperが大部分を占める¹⁸⁾。血小板凝集能や凝固線溶能は亢進し、とくに脱水・感染症などともなって凝固能が亢進するときに神経症状が増悪しやすい¹⁹⁾²⁰⁾。典型例では末期に寝たきり状態となりやすく、その予後規定因子には脳卒中の合併、誤嚥性肺炎が挙げられる²¹⁾。歩行障害や嚥下障害が早期から発症する

ため寝たきりになりやすく、医療経済的にも問題となりやすい。

5. 皮質下血管性認知症の発症機序

Fazekas分類は白質病変の代表的な重症度分類であるが、脳室周囲病変と深部白質病変を分けて評価する。Fazekas分類のgrade 1~2に相当する非融合性の白質病変が神経症状の責任病変となることはないが、その広がりや障害の強さが一定の閾値を超えると、認知症、パーキンソニズム、アパシー、抑うつなどの原因となる。Romanは小血管の閉塞がおきればラクナ梗塞となるが、髄質血管のfibrohyalinosisでは血管反応性が低下する結果、白質血流がびまん性に低下し白質病変が形成されるとの仮説を呈示している⁴⁾。

われわれは、げっ歯類で脳血流を慢性的に低下させる実験モデルを開発してきたが、長期間にわたって脳血流を低下させると、脳梗塞を生じることなく白質病変を安定的に作成可能である^{22)~24)}(Fig. 1)。ヒト白質病変の脳病理では、病変部位に血液脳関門の障害、ミクログリア活性化、アストログリアの増生と変性(clasmotodendrosis)、オリゴドログリアのアポトーシスが観察される^{25)~28)}。いっぽう、実験的白質病変でも同様の現象が観察され、慢性脳低灌流1~3日で血液脳関門の障害、ミクログリアの活性化、3~7日でアストログリアの反応性変化、これらのグリア細胞にTNF α 、IL-1 β などの炎症性サイトカインやMMP2の発現がみられる^{22)~24)29)30)}。治療介入としてFK506やcyclosporin Aなどの免疫抑制剤を投与すると、白質病変の形成が抑制される³¹⁾。また、基底膜を構成する細胞外マトリックス、ミエリンを構成するミエリン塩基性蛋白(MBP)はMMPで分解され、その活性は慢性脳低灌流で亢進する。反対に、MMP活性を低下させるMMP阻害薬の投与、MMP2遺伝子ノックアウトをおこなうと白質病変は抑制される³²⁾。以上の結果から、慢性脳虚血によってグリア細胞が活性化されるとともに、MMP2活性化、血液脳関門の障害をきたす。さらにグリア細胞から炎症性サイトカインやフリーラジカルが放出され、オリゴドログリアのアポトーシスを誘導する機序が推定されている(Fig. 2)。SVDの患者脳や脳脊髄液でMMP2/3が増加しているとの報告がある³³⁾、この仮説を支持するものである。

白質病変は高度であっても無症候に経過するばあいがあり、認知症などの責任病変にならないとの考えが従来は支配的であった。しかし、縦断的前向き観察研究の結果から、白質病変は進行すると神経症候の原因となることが明らかになった。実際、LADIS研究では、ラクナ梗塞と白質病変は認知機能低下の独立した危険因子であり、とくに白質病変の関与が大きいとされている³⁴⁾。

それでは、どのような白質病変が神経症候の原因となるのであろうか。この点を明らかにするため、われわれはび慢性の白質病変を呈する12名の患者を、認知症あるいはパーキンソニズムの有無によって各々2群に分け、ベンゾジアゼピン/GABA受容体のリガンドであるフルマゼニルをもちいた

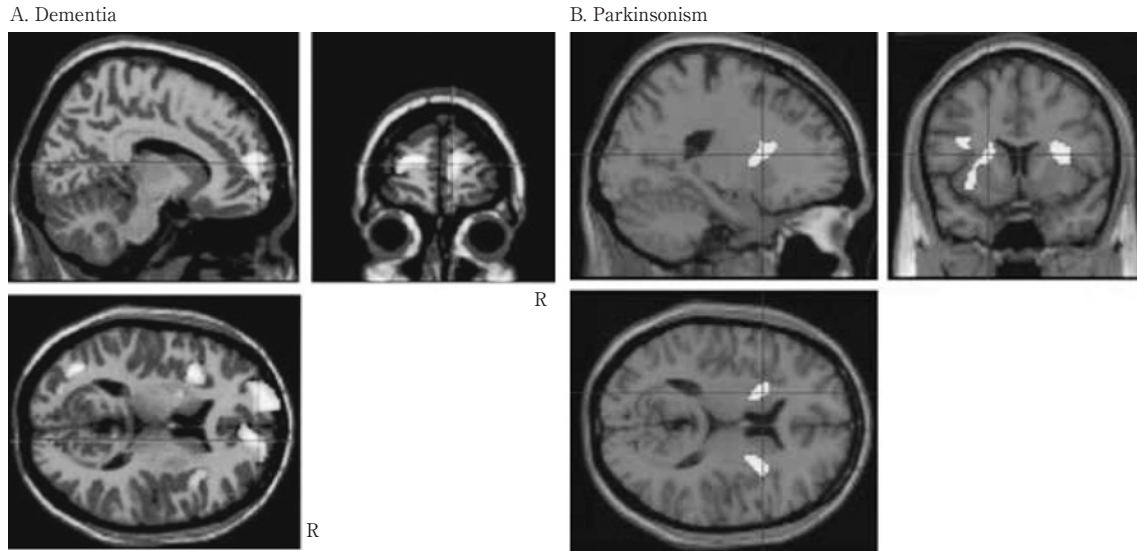


Fig. 3 Statistical parametric mapping (SPM) analysis on the relationship between clinical features and decreased neuronal viability by [11C] flumazenil-positron emission tomography (FMZ-PET). Among patients with severe white matter lesions, those with dementia showed a decreased binding in the the bilateral frontopolar and frontal/insular areas, the left temporo-occipital border areas, and the left marginal cortical areas. On the contrary, those with parkinsonism showed a decrease in the lateral striatum (2004, 2007 by Ihara et al.) [Ref. 35, 36].

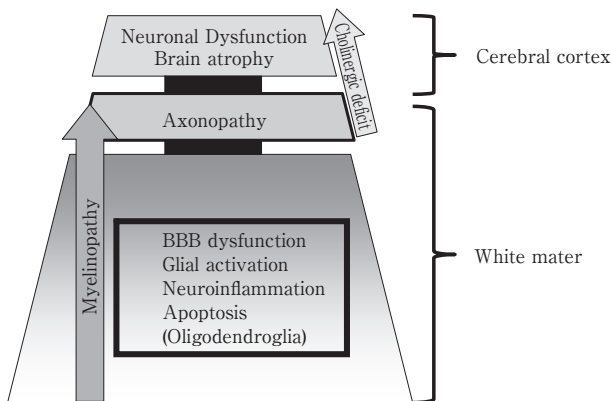


Fig. 4 A schema of neural network dysfunction in white matter lesions. Axons are damaged and neuronal soma become atrophic and degenerated by retrograde degeneration, when the degree of white matter lesions progress to some extent. Dysfunction of neural networks are partly accelerated by cholinergic denervation.

PETで神経細胞への結合量をしらべた³⁵⁾³⁶⁾。その結果、認知症群では前頭領域をはじめとする広範な領域において、パーキンソニズム群では外側線条体において、各々結合量の低下がみとめられた(Fig. 3)。この事実は、同じ程度の慢性白質病変であっても有症候群では灰白質の機能障害をきたしていることを意味する。さらに、われわれは大脳皮質に投射するコリン神経投射路が白質病変の好発部位である外包を経由する点に着目し、コリン神経が戦略的に障害される可能性を検討した。その結果、SVDでは対照群と比較してコリン神経投射路

の著明な脱落がみとめられた³⁷⁾。以上の結果から、白質障害は通過線維を障害してニューロンの機能障害を惹起するものと考えられる(Fig. 4)。

白質病変は必ずしも純粋な脱髄ではなく、病変の進行にもなって軸索障害を呈する。MRスペクトロスコピーで、白質病変部位のNAA/Cre比が認知症発症と相関して低下するとの報告があり、軸索障害が進行するにつれ有症候となっていくものと考えられる³⁸⁾。軸索障害に進展した病変は、MRI拡散テンソル画像で高感度に検出される可能性があり、実際NaveらはT₂強調画像に比較して、拡散テンソル画像の異常が運動機能、認知機能障害とより良く相関したと述べている³⁹⁾。

6. 皮質下血管性認知症とアルツハイマー病の鑑別診断

血管性認知症とアルツハイマー病が合併する頻度は偶然の合併より高率であり、その機序として脳血管へのアミロイド沈着による二次的循環障害などが指摘されている。アルツハイマー病患者脳ではアミロイド血管症が70~100%と高率にみとめられる。その沈着は皮質血管や皮質内髄質血管に局限し、白質血管にはほとんど分布しない。アミロイド血管症は、それ自体が皮質小動脈のBBBを障害して認知機能低下の原因になるほか、破綻、閉塞を生じやすく、脳葉型出血や微小出血(Microbleeds; MBs)⁴⁰⁾、クモ膜下出血、CAA-related inflammation⁴¹⁾、皮質微小梗塞(Cortical microinfarction)を惹起する。また、皮質領域で血管狭窄を生じるため深部白質の血流低下をきたし、白質病変の原因となる可能性がある。

Table 3 Differential diagnosis between SVD and Alzheimer's disease based on pathological and radiological findings.

	Subcortical vascular dementia	Alzheimer's disease
Site of lesions	Cerebral WM	Cerebral cortex
Core pathology	Small vessel disease	Senile plaque & Neurofibrillary tangle
<u>Pathological & radiological findings</u>		
· WM lesions (degree)	May be severe	Less than moderate
(location)	Periventricular & deep WM	Rare in deep WM
· Lacunar infarction	Frequent	Rare
· Microbleeds (number)	Frequent	Occasional
(location)	Centrencephalic; Basal ganglia, thalamus	Dominant in the occipital lobe; Subcortical area
· Cortical microinfarctions	None	Frequent
· Hippocampal atrophy	Less than moderate	May be severe

WM; white matter

SVDはその約半数が緩徐進行性の経過をとるため⁶⁾、アルツハイマー病との鑑別がとくに問題になる。剖検所見からみた鑑別点をTable 3にまとめた。アミロイド血管症にともなうMBsは皮質・皮髄境界に分布する特徴があり、通常の高血圧性でみられる基底核・視床などの皮質下領域のものと分布がことなっている。皮質微小梗塞はアルツハイマー病に特徴的で、SVDではほとんどみとめない⁴²⁾。

アルツハイマー病の白質病変は、上記のように皮質アミロイド血管症による白質低灌流が原因と考えられるが、ワラー変性の関与も推定されている。SVDにくらべると、深部白質病変が少なく程度も軽い傾向がある。海馬萎縮はアルツハイマー病で高度で、SVDでは中等度以下である。血管性認知症で海馬萎縮がみられるとの剖検報告があるが⁴³⁾、海馬萎縮は数カ月の慢性脳低灌流負荷で実験的にも再現可能である⁴⁴⁾。

7. 皮質下血管性認知症の治療

SVDでは、再発予防の目的で高血圧の管理と抗血小板薬の投与が一般的である。カルシウム拮抗薬ニトレンジピンをもちいたSyst-Eur試験や、ACE阻害薬ペリンドプリルによるPROGRESS-dementiaなどでは、これらの降圧療法が認知症の発症抑制に一定程度有効である。いっぽう、白質病変は微小出血をともなうことが多いため、抗血小板薬の使用は血圧を厳重に管理したうえで必要に応じて考慮する。このばあい、血管内皮保護作用をあわせもち、出血性合併症が少ないシロスタゾールが望ましい。近年、三環系抗うつ薬による血圧変動が白質病変の増悪と関連するとの報告があり⁴⁵⁾、抑うつにはSSRI、自発性の低下には少量の塩酸アマタジン、焦燥や幻覚妄想に対しては抑肝散、テグレトールなどの抗てんかん薬、少量のミアンセリン、非定型抗精神病薬などが推奨される。

血管性認知症では白質病変によるコリン神経系の障害があり、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬が有効であったとの報告があるが⁴⁶⁾、保険適応はわが国ではみとめられていない。また、遺伝性血管性認知症であるCADASILでアセチルコリ

ンエステラーゼ阻害薬の有効性が証明されなかった点も問題である⁴⁷⁾。この他、臨床試験で有用性が報告されている薬剤として、NMDA受容体拮抗薬である塩酸メマンチンがあげられるが⁴⁸⁾、わが国では未承認である。

8. 結 語

血管性認知症とアルツハイマー病の境界はますます不明瞭となりつつある。近年では脳虚血によるアルツハイマー病理の加速や⁴⁹⁾、アルツハイマー病の危険因子としての生活習慣病が注目されており、血管病変の立場からも改めて認知症を見直す必要性に迫られている。SVDは、時に緩徐進行性の経過を示すことがあることから、臨床症状、病理、機能画像に基づき総合的にアルツハイマー病との鑑別をおこなうことが重要である。最後に、VCIの概念は以上を背景に提唱されたが、HachinskiらはVCIをVCI-ND(VCI-no dementia)、すなわち血管性の原因によるMCIの意味で狭義にもちいており、いずれの意味でもちいているかに注意が必要である。

文 献

- 1) Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci* 1970;11:205-242.
- 2) Petrovitch H, Ross GW, Steinhorn SC, et al. AD lesions and infarcts in demented and non-demented Japanese-American men. *Ann Neurol* 2005;57:98-103.
- 3) Bancher C, Jellinger K, Lassmann H, et al. Correlations between mental state and quantitative neuropathology in the Vienna Longitudinal Study on Dementia. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1996;246:137-146.
- 4) Román GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurology* 2002;1:426-436.
- 5) 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.
- 6) 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.
 - 7) Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl* 2000;59:23-30.
 - 8) Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Limitations of clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia in clinical trials. Is a focus on subcortical vascular dementia a solution? *Ann N Y Acad Sci* 2000;903:262-272.
 - 9) Blass JP, Hoyer S, Nitsch R. A translation of Otto Binswanger's article, 'The delineation of the generalized progressive paralyses'. 1894. *Arch Neurol* 1991;48:961-972.
 - 10) Jellinger K, Neumayer E. Binswanger's Progressive subcortical vascular encephalopathy. A clinico-neuropathological study. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1964; 205:523-554.
 - 11) Bennett DA, Gilley DW, Wilson RS, et al. Clinical diagnosis of Binswanger's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990;53:961-965.
 - 12) Brun A. Pathology and pathophysiology of cerebrovascular dementia: pure subgroups of obstructive and hypoperfusive etiology. *Dementia* 1994;5:145-147.
 - 13) Lechner H, Schmidt R, Bertha G, et al. Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. *Stroke* 1988;19:263-265.
 - 14) Liao D, Cooper L, Cai J, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study. *Neuroepidemiology* 1997;16:149-162.
 - 15) Gouw AA, van der Flier WM, Fazekas F, et al. Progression of white matter hyperintensities and incidence of new lacunes over a 3-year period: the Leukoaraiosis and Disability study. *Stroke* 2008;39:2921-2922.
 - 16) Longstreth WT Jr, Arnold AM, Beauchamp NJ Jr, et al. Incidence, manifestations, and predictors of worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2005;36:56-61.
 - 17) Baloh RW, Ying SH, Jacobson KM. A longitudinal study of gait and balance dysfunction in normal older people. *Arch Neurol* 2003;60:835-839.
 - 18) Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al. Twenty-four-hour blood pressure and MRI as predictive factors for different outcomes in patients with lacunar infarct. *Stroke* 2002;33:297-305.
 - 19) Iwamoto T, Kubo H, Takasaki M. Platelet activation in the cerebral circulation in different subtypes of ischemic stroke and Binswanger's disease. *Stroke* 1995;26:52-56.
 - 20) Tomimoto H, Akiguchi I, Ohtani R, et al. The coagulation-fibrinolysis system in patients with leukoaraiosis and Binswager disease. *Arch Neurol* 2001;58:1620-1625.
 - 21) Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features. Clinical characteristics and outcome. *J Neurol* 2002;249:1423-1432.
 - 22) Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, et al. Glial activation and white matter changes in the rat brain induced by chronic cerebral hypoperfusion: An immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 1994;87:484-492.
 - 23) Shibata M, Ohtani R, Ihara M, et al. White matter lesions and glial activation in a novel mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 2004;35:2598-2603.
 - 24) Shibata M, Yamasaki N, Miyakawa T, et al. Selective impairment of working memory in a mouse model of chronic cerebral hypoperfusion. *Stroke* 2007;38:2826-2832.
 - 25) Tomimoto H, Akiguchi I, Akiyama H, et al. T cell infiltration and expression of MHC class II antigen by macrophage/microglia in a heterogeneous group of leukoencephalopathy. *Am J Pathol* 1993;143:579-586.
 - 26) Tomimoto H, Akiguchi I, Suenaga T, et al. Alterations of the blood-brain barrier and glial cells in white matter lesions in cerebrovascular and Alzheimer's disease patients. *Stroke* 1996;27:2069-2074.
 - 27) Tomimoto H, Akiguchi I, Suenaga T, et al. Regressive change of astroglia in white matter lesions in cerebrovascular and Alzheimer's disease patients. *Acta Neuropathol* 1997;94:146-152.
 - 28) Tomimoto H, Ihara M, Wakita H, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces white matter lesions and loss of oligodendroglia with DNA fragmentation in the rat. *Acta Neuropathol* 2003;106:527-534.
 - 29) Tomimoto H, Akiguchi I, Kinoshita A, et al. Glial expression of cytokines in the brains with cerebrovascular disease patients. *Acta Neuropathol* 1996;92:281-287.
 - 30) Ihara M, Tomimoto H, Kinoshita M, et al. Chronic cerebral hypoperfusion induces MMP-2 but not MMP-9 expression in the microglia and vascular endothelium of the white matter. *J Cereb Blood Flow Metab* 2001;21:828-834.
 - 31) Wakita H, Tomimoto H, Akiguchi I, et al. Dose-dependent, protective effect of FK506 against white matter changes in the rat brain after chronic cerebral hypoperfusion. *Brain Res* 1998;792:105-113.
 - 32) Nakaji K, Ihara M, Takahashi C, et al. Matrix metalloproteinase-2 plays a critical role in the pathogenesis of white matter lesions after chronic cerebral hypoperfusion in rodents. *Stroke* 2006;37:2816-2823.

- 33) Rosenberg GA. Inflammation and white matter damage in vascular cognitive impairment. *Stroke* 2009;40:S20-S23.
- 34) van der Flier WM, van Straaten EC, Barkhof F, et al. Small vessel disease and general cognitive function in nondisabled elderly: the LADIS study. *Stroke* 2005;36:2116-2120.
- 35) 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.
- 36) Ihara M, Tomimoto H, Ishizu K, et al. Association of vascular parkinsonism with impaired neuronal integrity in the striatum. *J Neural Transm* 2007;114:577-584.
- 37) 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.
- 38) Brooks WM, Wesley MH, Kodituwakku PW, et al. 1H-MRS differentiates white matter hyperintensities in subcortical arteriosclerotic encephalopathy from those in normal elderly. *Stroke* 1997;28:1940-1943.
- 39) Della Nave R, Foresti S, Pratesi A, et al. Whole-brain histogram and voxel-based analyses of diffusion tensor imaging in patients with leukoaraiosis: correlation with motor and cognitive impairment. *AJNR* 2007;28:1313-1319.
- 40) 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* 2008;65:790-795.
- 41) Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, et al. Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 2007;68:1411-1416.
- 42) Okamoto Y, Ihara M, Fujita Y, et al. Cortical microinfarcts in Alzheimer's disease and subcortical vascular dementia. *Neuroreport* 2009;20:990-996.
- 43) Du AT, Schuff N, Laakso MP, et al. Effects of subcortical ischemic vascular dementia and AD on entorhinal cortex and hippocampus. *Neurology* 2002;58:1635-1641.
- 44) Nishio K, Ihara M, Yamasaki N, et al. A mouse model characterizing features of vascular dementia with hippocampal atrophy. *Stroke* 2010;41:1278-1284.
- 45) Steffens DC, Chung H, Krishnan KR, et al. Antidepressant treatment and worsening white matter on serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *Stroke* 2008;39:857-862.
- 46) Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:479-486.
- 47) Dichgans M, Markus HS, Salloway S, et al. Donepezil in patients with subcortical vascular cognitive impairment: a randomised double-blind trial in CADASIL. *Lancet Neurol* 2008;7:310-318.
- 48) Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, et al. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia: a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002;33:1834-1839.
- 49) Kitaguchi H, Tomimoto H, Ihara M, et al. Chronic cerebral hypoperfusion accelerates amyloid β deposition in APPSwInd transgenic mice. *Brain Res* 2009;1294:202-210.

Abstract

Diagnosis and treatment of subcortical vascular dementia

Hidekazu Tomimoto, M.D.

Department of Neurology, Mie University Graduate School of Medicine

Subcortical vascular dementia (SVD) exhibits relatively uniform clinical and pathological features among various subtypes of vascular dementia, and constitutes approximately half of vascular dementia in Japan. This subtype is further classified into Binswanger's type infarction and multiple lacunar infarctions. The former is characterized by diffuse white matter lesions, and the latter by lacunar infarctions. However, the both have common pathologic mechanism related to hypertensive small vessel changes. This paper overview the notion, clinical features, pathogenesis and treatment for SVD, and also refer to the recent topics related to Alzheimer's disease.

(*Clin Neurol* 2010;50:539-546)

Key words: Vascular dementia, white matter lesions, Binswanger's type infarction, chronic cerebral hypoperfusion, Alzheimer's disease