

CQ 14-1

血管性認知症 vascular dementia (VaD) の診断基準はどのようなものか

回答

代表的な VaD の診断基準には、世界保健機関 (WHO) の国際疾病分類第 10 版 (ICD-10)、米国精神医学会による精神疾患の診断・統計マニュアル改訂第 5 版 (DSM-5)、カリフォルニアの Alzheimer 病診断・治療センター Alzheimer's disease diagnostic and treatment center (ADDTC) による虚血性血管性認知症の診断基準、米国国立神経疾患・脳卒中研究所 National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) と Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN) 診断基準 (NINDS-AIREN) がある。

米国心臓協会/米国脳卒中協会 American Heart Association/American Stroke Association (AHA/ASA) の包括的ステートメントでは、VaD の前駆段階を血管性軽度認知障害 vascular mild cognitive impairment (VCI-no dementia または VaMCI) とし、VaD を含めて VCI とする用語が提唱されている。VASCOG 国際学会の包括的ステートメントでは血管性軽度認知異常症 mild vascular cognitive disorder (mild VCD)、前駆段階を過ぎた状態が血管性認知異常症 major VCD となっている。

A

解説・エビデンス

VaD は脳血管障害が原因となる認知症であり、その病態には異質なものを含んでいる。Hachinski の虚血スコア、およびその修正版は VaD の診断に広く用いられているが、本来は Alzheimer 型認知症との鑑別を目的とするものであり、厳密な意味の診断基準ではない。研究用に作成された NINDS-AIREN 診断基準は特異度が高く、臨床的にも汎用されているが感度が低いという欠点がある¹⁾。

2011 年、AHA/ASA は治療優先の観点から、血管性認知障害 vascular cognitive impairment (VCI) の包括的名称を提唱している²⁾。VCI は VaD、および VCI-no dementia または VaMCI を含んでいる (表 1)。また、Alzheimer 型認知症が高頻度に合併し、いずれの疾患も血管因子が危険因子となることから、両病態の相互作用や血管因子への介入による治療の可能性を指摘している。VCI は広義には前駆期のみならず認知症期も含んでいるが、VCI-no dementia として前駆期を意味する場合があります、注意が必要である^{2,3)}。このため、2013 年、Vascular Behavioral and Cognitive Disorders (VASCOG) 国際学会は、全病期を含む用語として血管性認知異常症 vascular cognitive disorders (VCD) を提唱した。VCD は血管性軽度認知異常症 (mild

表 1 | 血管性認知障害 vascular cognitive impairment (VCI) の診断基準(案)

1. VCI の用語は血管性認知症 (VaD) から血管障害に起因する軽度認知障害 (MCI) などすべての認知機能障害を含む。
2. 以下の基準は薬物やアルコールの乱用、または依存と診断される患者には適用されない。患者は過去 3 か月間、上記のいずれの影響にも曝されていないことが必要である。
3. 以下の基準はせん妄の患者には適用されない。

認知症

1. 認知症の診断は、少なくとも 2 つ以上の認知領域において認知機能の増悪や検査結果の低下が認められ、その結果、患者の日常生活が損なわれていると判断されることが必要である。
2. 認知症の診断は、認知機能検査の結果に基づいて判断される。認知に関する少なくとも 4 領域(遂行機能、記憶、言語、視空間認知機能)を検査する。
3. 患者の日常生活障害は、血管障害の結果生じる運動麻痺や知覚障害とは無関係である。

probable VaD

1. 認知障害と脳血管障害の画像所見が認められ、
 - a. 血管障害(例えば卒中発作)と認知障害の発症の間に明確な時間的関連が存在すること、または
 - b. 認知障害と程度やタイプと、びまん性または皮質下性の脳血管病理(例えば CADASIL)の間に明確な関連性が認められること。
2. 卒中発作の前後で、非血管性の神経変性疾患を示唆する緩徐進行性の認知障害の病歴が存在しない。

possible VaD

認知障害と脳血管障害の画像所見が認められるが、

1. 血管障害(例えば無症候性脳梗塞や皮質下の小血管病変)と認知障害の間に明確な時間、重症度やタイプの整合性が存在しない場合。
2. VaD の診断に関する十分な情報が得られない場合(例えば、臨床症状から血管障害が疑われるが、CT/MRI 検査結果が得られないなど)。
3. 重度の失語のために正確な認知機能の評価が困難である場合。ただし、失語の原因となった卒中発作以前に認知機能正常の記録がある患者(例えば例年実施される認知機能検査など)については probable VaD と診断しうる。
4. 認知機能に影響しうる脳血管疾患に加え、以下のような他の神経変性疾患や病態を疑う根拠が存在する場合。
 - a. 神経変性疾患の病歴がある(例えば、Parkinson 病、進行性核上性麻痺、Lewy 小体型認知症)、または、
 - b. バイオマーカー(例えば PET、髄液でのアミロイド変化)や遺伝子検査(例えば *PS1* 変異)から Alzheimer 病理の存在が示される、または、
 - c. 認知機能に影響しうる活動性の癌、精神疾患、代謝性疾患の病歴がある。

血管性軽度認知障害 (VaMCI)

1. VaMCI は MCI の 4 亜型、すなわち健忘型 amnesic type、他の認知領域障害を伴う健忘型、非健忘型の単一認知領域の障害、非健忘型の多認知領域の障害、を含む。
2. VaMCI の分類は認知機能検査に基づいて行うこととし、少なくとも 4 つの認知領域、すなわち遂行機能/注意、記憶、言語、視空間認知を評価する。分類は以前の水準からの低下で認知機能の低下を判断し、少なくとも 1 つの認知領域が障害されているものとする。
3. 運動、知覚障害の程度にかかわらず、手段的日常生活動作 (IADL) は正常あるいは軽度の障害がありうる。

probable VaMCI

1. 認知障害と脳血管障害の画像所見が認められ、
 - a. 血管障害(例えば卒中発作)と認知障害の発症の間に明確な時間的関連が存在すること、または
 - b. 認知障害の程度やタイプと、びまん性または皮質下性の脳血管病理(例えば CADASIL)の間に明確な関連性が認められること。
2. 卒中発作の前後で、非血管性の神経変性疾患を示唆する緩徐進行性の認知障害の病歴が存在しない。

possible VaMCI

認知障害と脳血管障害の画像所見が認められるが、

1. 血管障害(例えば無症候性脳梗塞や皮質下小血管病変)と認知障害の間に明確な時間、重症度やタイプの整合性が存在しない場合。
2. VaMCI の診断に関する十分な情報が得られない場合(例えば、臨床症状から血管障害が疑われるが、CT/MRI 検査結果が得られない、など)。
3. 重度の失語のために正確な認知機能の評価が困難である場合。ただし、失語の原因となった卒中発作以前に認知機能正常の記録がある患者(例えば例年実施される認知機能検査など)については probable VaMCI と診断しうる。
4. 認知機能に影響しうる脳血管疾患に加え、以下のような他の神経変性疾患や病態を疑う根拠が存在する場合。
 - a. 神経変性疾患の病歴がある(例えば、Parkinson 病、進行性核上性麻痺、Lewy 小体型認知症)、または、
 - b. バイオマーカー(例えば PET、髄液でのアミロイド変化)や遺伝子検査(例えば *PS1* 変異)から Alzheimer 病理の存在が示される、または、
 - c. 認知機能に影響しうる活動性の癌、精神疾患、代謝性疾患の病歴がある。

unstable VaMCI

probable VaMCI または possible VaMCI と診断され、正常に復した患者は unstable VaMCI と分類する。

VCI : vascular cognitive impairment, VaD : vascular dementia, MCI : mild cognitive impairment, CADASIL : cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, CT/MRI : computed tomography/magnetic resonance imaging, PET : positron emission tomography, CSF : cerebrospinal fluid, VaMCI : vascular mild cognitive impairment, *PS1* : presenilin1

表 2 | major vascular neurocognitive disorder

- A. その基準が major neurocognitive disorder に合致すること。
- B. 臨床像は次のいずれかで示唆される血管性の特徴を有すること。
 - 1. 認知機能障害の発症が、1つ以上の脳卒中発作に時間的に関連する。
 - 2. 障害が情報処理速度を含む複合的な注意力、前頭葉性の遂行機能に顕著である。
- C. 病歴、理学所見、神経画像所見から、認知機能障害を十分に説明しうる程度の脳血管障害が存在する。
- D. 症状は他の脳疾患や全身疾患で説明されないこと。

probable vascular neurocognitive disorder

以下の項目の少なくとも1つを満たす。それ以外は possible vascular neurocognitive disorder とする。

- 1. 臨床基準が脳血管障害に起因する神経画像の異常で説明可能である。
- 2. 認知機能障害の発症が、1つ以上の文書記載のある脳卒中発作に時間的に関連する。
- 3. 臨床的および遺伝学的な脳血管障害の証拠がある(例えば CADASIL)。

possible vascular neurocognitive disorder

臨床像が一致しても、神経画像が得られない場合や、認知機能障害の発症が1つ以上の脳卒中発作に時間的に関連することが確認できない場合。

VCD)、および血管性認知異常症 (major VCD, すなわち VaD) を含み、Alzheimer 型認知症と高頻度に併存することを強調している⁴⁾。

一方、2013年に発表されたDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5 (DSM-5) では、認知症 (DSM-5) は major neurocognitive disorder として位置づけられ、そのなかでも VaD は major vascular neurocognitive disorder として扱われている⁵⁾ (表 2)。

文献

- 1) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. Neurology. 1993 ; 43(2) : 250-260.
- 2) Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia : a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2011 ; 42(9) : 2672-2713.
- 3) Gorelick PB, Nyenhuis D. Understanding and treating vascular cognitive impairment. Continuum (Minneapolis, Minn). 2013 ; 19(2 Dementia) : 425-437.
- 4) Sachdev P, Kalaria R, O'Brien J, et al. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders : a VASCOG statement. Alzheimer Dis Assoc Disord. 2014 ; 28(3) : 206-218.
- 5) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition : DSM-5. Arlington, VA : American Psychiatric Association ; 2013.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 18 日(木)

#1 "Dementia, Vascular/diagnosis" [Mesh] OR ("vascular dementia" AND (diagnosis OR diagnostic)) OR ("vascular cognitive impairment" AND (diagnosis OR diagnostic)) OR ("Vascular Diseases/complications" [Mesh] AND "Cognition Disorders/diagnosis" [Mesh])

医中誌検索 : 2015 年 6 月 18 日(木)

#1 (認知症-血管性/TH OR 血管性認知症/TI OR 血管性認知障害/TI) AND ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH) AND (診断基準/AL OR 判定基準/AL OR 基準/TI OR 評価基準/TH OR 分類/TH OR 分類/TI OR ICD 分類/TH OR DSM/TH)

血管性認知症 vascular dementia (VaD) のタイプ別分類はどのようなものか

回答

NINDS-AIREN 診断基準では、VaD は、①多発梗塞性認知症 multi-infarct dementia (MID)、②戦略的な部位の単一病変による認知症 strategic single infarct dementia、③小血管病性認知症 small vessel disease with dementia、④低灌流性血管性認知症、⑤出血性血管性認知症、⑥その他に分類されている。

A

解説・エビデンス

VaD は脳血管障害が原因となる認知症であり、その病態には異質なものを含んでいる。Hachinski の虚血スコア、およびその修正版は VaD の診断に広く用いられているが、本来は Alzheimer 型認知症との鑑別を目的とするものであり、厳密な意味の診断基準ではない。

研究用に作成された NINDS-AIREN 診断基準では下記の臨床亜型が示されている¹⁾ (図 1)。

- ①多発梗塞性認知症 (MID)
- ②戦略的な部位の単一病変による認知症 strategic single infarct dementia
- ③小血管病性認知症 small vessel disease with dementia
- ④低灌流性血管性認知症
- ⑤出血性血管性認知症
- ⑥その他

小血管病性認知症では、穿通枝領域にラクナ梗塞や白質病変、脳出血、microbleeds などの細動脈硬化症を認め、皮質領域では脳アミロイド血管症がみられることがある。小血管病性認知症のうち、細動脈硬化症が原因となって認知症を発症する場合は皮質下血管性認知症と呼んでいる。一般的ではないが、Erkinjuntti らは皮質下血管性認知症に限定した診断基準も作成している²⁾。皮質下血管性認知症のうちで、特にラクナ梗塞主体のものは多発ラクナ梗塞性認知症、白質病変が主体となるものは Binswanger 病である。

MID は、主に皮質領域の大小の脳梗塞が原因となる。梗塞巣の容積と認知症発現との間に相関があり、50 mL を超えると認知症の頻度が著しく増加する。経過は急性発症または階段状悪化を示し、障害される大脳の局在部位に応じて失語、失行、失認、視空間障害、構成障害や遂行機能障害、運動麻痺を伴う。strategic single infarct dementia は高次脳機能に重要な部位の脳梗塞で生じ、記憶障害、意欲低下、無為、せん妄、認知症を呈する。皮質領域では優位側の角回、前大脳動脈領域、中大脳動脈領域、後大脳動脈領域が、皮質下領域では視床、前脳基底部などの梗塞が該当する。

低灌流性血管性認知症は全脳の循環不全や低酸素が原因となる。脳出血性血管性認知症は、脳出血とくも膜下出血が原因となっている。そのほか、遺伝性血管性認知症として、cerebral

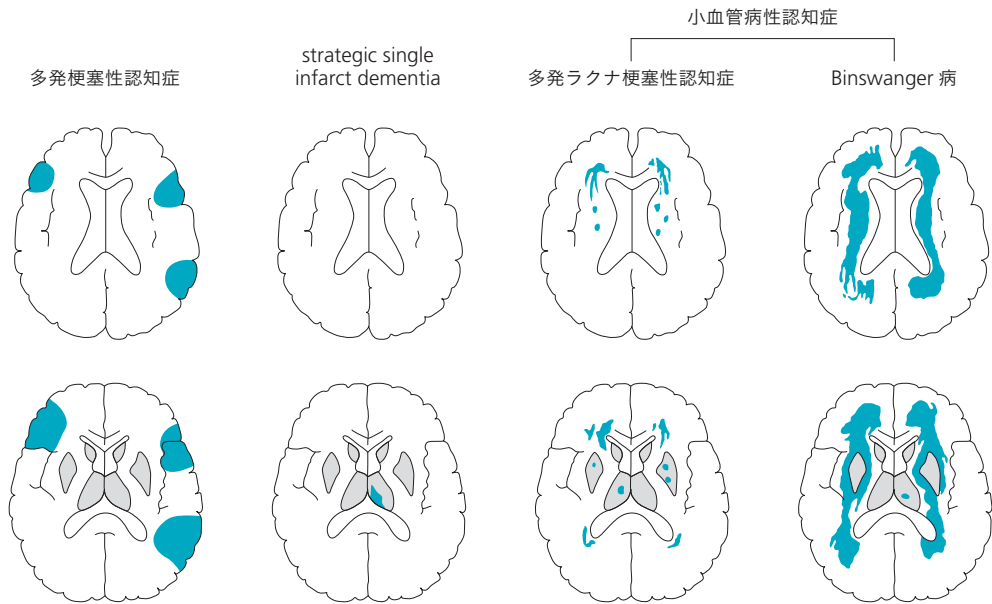
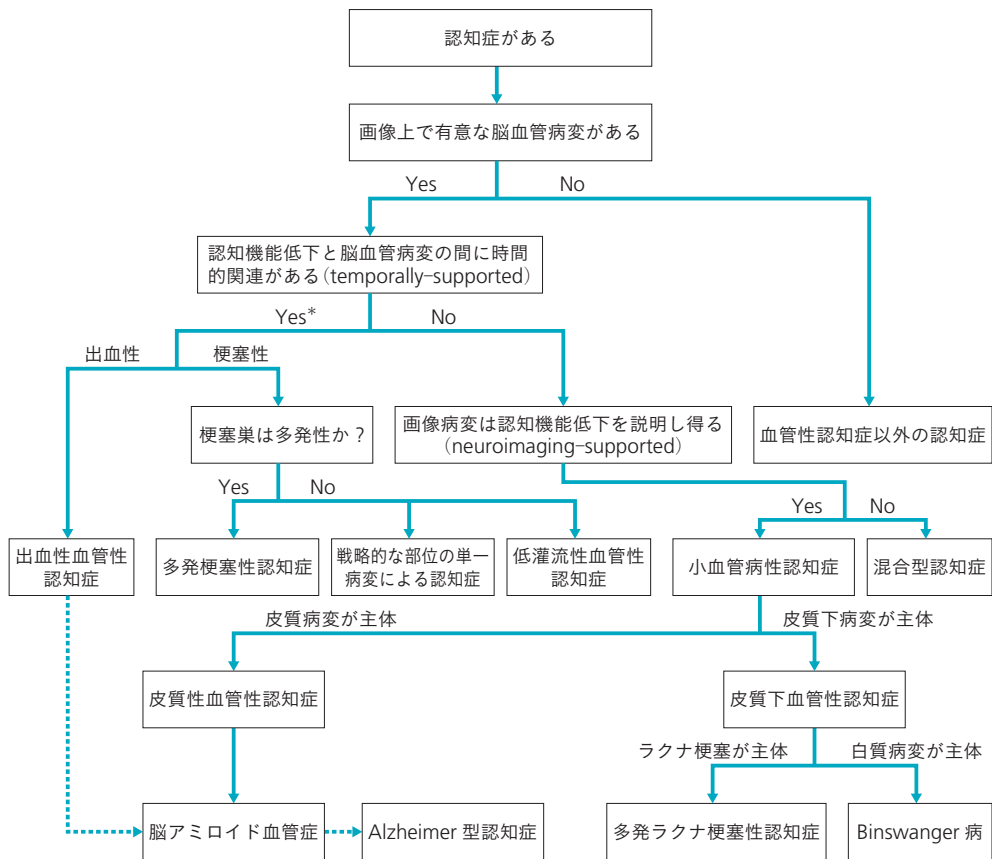


図 1 | 血管性認知症の分類 (模式図; NINDS-AIREN 診断基準による臨床亜型)



* in most occasions

図 2 | 血管性認知症のサブタイプ診断のためのフローチャート

autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL), 遺伝性脳アミロイド血管症, mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS), Fabry 病, retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy (RVCL) などがある。VaD のサブタイプ診断のためのフローチャートを図 2 に示した。

文献

- 1) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 ; 43(2) : 250-260.
- 2) Erkinjuntti T. Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia. *J Neural Transm Suppl*. 2002 ; (63) : 91-109.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 18 日(木)

#1 "Dementia, Vascular/diagnosis" [Mesh] OR ("vascular dementia" AND (diagnosis OR diagnostic)) OR ("vascular cognitive impairment" AND (diagnosis OR diagnostic)) OR ("Vascular Diseases/complications" [Mesh] AND "Cognition Disorders/diagnosis" [Mesh])

医中誌検索 : 2015 年 6 月 18 日(木)

#1 (認知症-血管性/TH OR 血管性認知症/TI OR 血管性認知障害/TI) AND ((SH = 診断の利用, 診断, 画像診断, X 線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH) AND (診断基準/AL OR 判定基準/AL OR 基準/TI OR 評価基準/TH OR 分類/TH OR 分類/TI OR ICD 分類/TH OR DSM/TH)

血管性認知症 vascular dementia (VaD) の画像所見の特徴は何か

回答

VaD で最も多いタイプである小血管病性認知症では、ラクナ梗塞、白質病変が特徴的であり、その程度・分布が神経症状を説明するのに十分な場合には、認知症の責任病巣と考えられる。一方、脳卒中と認知症発症の時間的関連から責任病巣であることが支持される場合があり、多発梗塞性認知症、strategic single infarct dementia が該当する。遺伝性の血管性認知症である cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)、cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL) は、広範な白質病変、ラクナ梗塞、脳微小出血、脳萎縮を示すが、側頭極における白質病変は特徴的である。

A

解説・エビデンス

VaD で最も多い病型は脳小血管病性認知症である。ラクナ梗塞、白質病変が特徴的であるが、ラクナ梗塞が生じても無症候性にとどまる場合があり、必ずしも脳卒中後認知症や階段状に増悪する認知機能障害の経過を示さない。このような場合、小血管病変の程度や広がり、部位が神経症状を説明するのに十分と判断される場合 (neuroimaging-supported) には認知症の責任病巣と考える。一方、診断根拠として、脳卒中発作と認知症発症の時間的関連から責任病巣であることが支持される場合 (temporally-supported) があり、多発梗塞性認知症や strategic single infarct dementia がこのタイプに該当する^{1,2)}。

VaD の MRI 画像の特徴として、ラクナ梗塞、白質病変、脳出血 (深部型、皮質下型)、多発皮質梗塞、microbleeds (微小出血)、皮質微小梗塞、限局型脳脊髄液沈着症、血管周囲腔の拡大、境界領域梗塞、皮質層状壊死がある。ラクナ梗塞は穿通枝領域に生じる径 3~13 mm の梗塞であり、T1 強調画像で低輝度、T2 強調画像で高輝度、FLAIR 画像で高輝度の縁取りを有する低輝度として観察される³⁾。白質病変は T1 強調画像で正常からやや低輝度、T2 強調画像、FLAIR 画像で高輝度域として観察される。若年者には少なく、加齢に伴って増加する。前頭葉や前角周囲に顕著であるが、Alzheimer 病や脳アミロイド血管症に伴うものは後角周囲に目立つ傾向がある。後頭葉・側頭葉は白質病変が比較的少ない場所であるが、CADASIL、CARASIL では側頭極病変が特徴的である^{4,5)}。microbleeds は T1、T2 強調画像、FLAIR 画像などの通常の撮像法では観察されず、ヘモジデリンに高感度な T2* 強調画像や磁化率強調画像 susceptibility-weighted imaging (SWI) などの特殊な撮像法で、3 mm 以下 (または、5 mm、10 mm 以下) の小円形の低輝度域として観察される。深部型、脳葉型 (皮質・皮質下型)、両者の併存する混合型に分類されている。深部型 microbleeds は高血圧性脳小血管病に認められ、深部型を伴わない純粋脳葉型 microbleeds は脳アミロイド血管症で認められる。高齢

表 1 | 血管因子に関連する認知機能障害の原因

病態	主な随伴症/原因	対象血管と血管病理	脳病変	参考文献
低灌流性認知症	・心停止/心不全 ・低血圧 ・頸動脈閉塞	・大血管 ATS ・血管硬化	・境界領域梗塞 ・皮質層状壊死 ・不完全白質梗塞	Jellinger, 2013 ; Johnston et al., 2004 ; Marshall et al., 2012
戦略的な部位の 単一病変による 認知症	・動脈閉塞	・中・大径動脈	・認知機能に関連する 領域の脳梗塞：前頭 葉，視床など	Jellinger, 2013
多発梗塞性認知症	・多発動脈閉塞 (塞栓性/血栓性)	・中・大径動脈， 細動脈	・多発大梗塞 ・ラクナ梗塞 ・微小梗塞	Thal et al., 2012
白質病変 (leukoaraiosis)/ ラクナ梗塞	・血管因子 ・CADASIL ・その他の遺伝的要因	・細動脈 (<300 μ m ϕ) ・小血管 ATS ・細動脈硬化 ・リポヒアリノーシス ・静脈性膠原線維症	・軸索障害 ・脱髄 ・ラクナ梗塞 ・微小梗塞 ・微小出血	Black et al., 2009 ; Brown and Thore, 2011 ; Thal et al., 2012
微小梗塞	・CADASIL ・脳アミロイド血管症， Alzheimer 型認知症 ・血管危険因子	・細動脈 (<300 μ m ϕ) ・小血管 ATS ・細動脈硬化	・肉眼で観察不能の 梗塞	Smith et al., 2012
微小出血・出血	・脳アミロイド血管症， Alzheimer 型認知症 ・CADASIL ・血管危険因子	・細動脈 (<300 μ m ϕ) ・血管破綻	・血管周囲腔の微小出血 ・脳葉または基底核の 出血	Charidimou and Werring, 2012 ; Henskens et al., 2008
CADASIL	・Notch 3 遺伝子変異	・細動脈 (<300 μ m ϕ) ・壁肥厚 ・平滑筋細胞 GOM ・ペリサイト脱落	・白質病変 ・ラクナ梗塞 ・微小梗塞 ・微小出血 ・脳萎縮	Chabriet et al., 2009 ; Federico et al., 2012 ; Schmidt et al., 2012
脳アミロイド血管症	・遺伝性 ・孤発性 ・Alzheimer 型認知症	・動脈，細動脈，毛細 血管 (<2 mm ϕ) へ のアミロイド沈着 ・平滑筋細胞変性 ・血管破綻	・出血 ・白質病変 ・微小梗塞 ・微小出血	Attems et al., 2011 ; Charidimou and Werring, 2012
脳卒中後認知症	・種々の原因による 虚血性脳卒中	・中・大径動脈 ・血管周囲の 免疫担当細胞 (?)	・無症候性梗塞 ・白質病変 ・ラクナ梗塞 ・神経細胞脱落 ・脳萎縮	Leys et al., 2005 ; Iadecola and Anrather, 2011
混合型認知症 (Alzheimer 型認知 症 + VaD)	・孤発性 ・血管危険因子	・中・大径動脈， 細動脈	・Alzheimer 型認知症 病理 ・白質病変 ・ラクナ梗塞 ・微小梗塞 ・微小出血	Jellinger, 2013 ; Thal et al., 2012

大梗塞：>1 cm ϕ ，ラクナ梗塞：5~15 mm ϕ ，微小梗塞：<1 mm ϕ ，微小出血：<5 mm ϕ ，ATS：アテローム性動脈硬化症，AD：Alzheimer 型認知症，VaD：血管性認知症，GOM：顆粒状オスミウム好性物質，血管危険因子：高血圧・糖尿病・喫煙など，[Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. Neuron. 2013 ; 80 (4) : 844-866.]

者にみられる限局型脳表ヘモジデリン沈着症は脳アミロイド血管症との関連が示されている。皮質微小梗塞は数十ミクロンから 5 mm の顕微鏡的病変で，画像での検出が困難とされてきたが，比較的大径のものは高磁場 MRI で検出可能であり，一部の皮質微小梗塞はアミロイド血管症と関連している。血管周囲腔の拡大は主に加齢に伴う正常所見と考えられてきたが，近年，高齢者においては脳小血管病の指標である可能性が指摘されている⁶⁾。

画像異常と臨床型との対応は表 1 のごとくである²⁾。細動脈硬化やアミロイド血管症など

で生じる脳小血管そのものの変化は、通常のMRIでは描出困難である。しかし、脳小血管病に伴って生じる血管病変は高精度に検出されるため、その臨床・画像所見がまとめられて脳小血管病の概念が提示されている^{7,8)}。

文献

- 1) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 ; 43(2) : 250-260.
- 2) Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013 ; 80(4) : 844-866.
- 3) Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol*. 2013 ; 12(8) : 822-838.
- 4) O'Sullivan M, Jarosz JM, Martin RJ, et al. MRI hyperintensities of the temporal lobe and external capsule in patients with CADASIL. *Neurology*. 2001 ; 56(5) : 628-634.
- 5) Tomimoto H, Ohtani R, Wakita H, et al. Small artery dementia in Japan : radiological differences between CADASIL, leukoaraiosis and Binswanger's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006 ; 21(3) : 162-169.
- 6) Hansen TP, Cain J, Thomas O, et al. Dilated perivascular spaces in the Basal Ganglia are a biomarker of small-vessel disease in a very elderly population with dementia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2015 ; 36(5) : 893-898.
- 7) Pantoni L. Cerebral small vessel disease : from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010 ; 9(7) : 689-701.
- 8) Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease : insights from neuroimaging. *Lancet Neurol*. 2013 ; 12(5) : 483-497.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 18 日(木)

- #1 ("Dementia, Vascular/diagnosis" [Mesh] OR ("vascular dementia" AND (diagnosis OR diagnostic)) OR ("vascular cognitive impairment" AND (diagnosis OR diagnostic)) OR ("Vascular Diseases/complications" [Mesh] AND "Cognition Disorders/diagnosis" [Mesh])) AND ("Diagnostic Imaging" [Mesh] OR CT [TIAB] OR "computed tomography" OR MRI OR "magnetic resonance imaging" OR SPECT OR "single-photon emission computed tomography" OR PET OR "positron emission tomography")

医中誌検索 : 2015 年 6 月 18 日(木)

- #1 (認知症-血管性/TH OR 血管性認知症/TI OR 血管性認知障害/TI) AND ((SH=診断の利用, 診断, 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) OR 診断/TH) AND (画像診断/TH OR CT/TI OR コンピュータ断層撮影 OR コンピュータ断層撮影法 OR MRI/TI OR 磁気共鳴画像法 OR 磁気共鳴断層撮影 OR 磁気共鳴映像法 OR 核磁気共鳴画像法 OR SPECT/TI OR 単一光子放射断層撮影 OR 単一光子放射型コンピュータ断層撮影法 OR 単光子コンピュータ断層撮像 OR 単光子放射型コンピュータ断層撮影法 OR シングルフォトン核医学断層撮影法 OR PET/TI OR ポジトロン放出断層撮影 OR 陽電子放射型断層撮影法)

血管性認知症 vascular dementia (VaD) と Alzheimer 型認知症の合併はどのようなものか

回答

Alzheimer 型認知症と脳血管障害は共通の危険因子をもつことから合併しやすく、脳血管障害 cerebrovascular disorder (CVD) を有する Alzheimer 病 (AD with CVD) または混合型認知症 mixed dementia という概念がある。進行期の Alzheimer 型認知症では脳血管障害の認知機能に対する影響は少ないが、初期の Alzheimer 型認知症では認知機能障害の促進因子として作用する。

B

解説・エビデンス

Alzheimer 型認知症と VaD が合併する混合型認知症の割合は加齢で増加するが、認知症全体に占める割合については病理報告であっても 0~55% と大きな開きがある¹⁾。一般的には脳血管障害と Alzheimer 病理が併存し、おのおのが単独でも認知症を発症しうる程度のものを混合型認知症としているが、単に両疾患が併存するもの (AD with CVD) を含める立場もあり、頻度のばらつきの原因となっている¹⁾。狭義の混合型認知症の頻度は、Jellinger による 1,110 例の連続剖検症例のレビューでは、混合型認知症は 4.8% であり AD with CVD は 25.7% と報告されている²⁾。久山町研究でも AD+VaD は 4.7% となっており、狭義の混合型認知症の割合は 5% 前後と考えられる³⁾。脳血管障害は認知症の発症に促進的に作用するとする複数の報告がある⁴⁻⁶⁾。

Nun Study は米国の 76~100 歳の修道女を対象として、生前の認知機能と剖検所見を前向きに比較した研究である。本研究において病理学的に Alzheimer 型認知症と診断された症例のうち、梗塞巣を有しない群では Mini-Mental State Examination (MMSE) の平均得点が 15 点であったのに対し、梗塞巣を有する群では 3 点と有意に低かったことから、高齢者における Alzheimer 型認知症の臨床像には脳梗塞が関与することが示唆されている⁴⁾。日系米国人男性を対象とした前向き疫学研究では、病理学的所見で老人斑や神経原線維変化に脳血管障害が共存すると、認知症の出現率が 2 倍以上に増加し、脳梗塞は認知症の発症に対して独立した予測因子となっている⁵⁾。5,715 名の患者剖検脳のデータベースから脳血管障害の頻度を調べた研究では、Alzheimer 型認知症との合併は、 α シヌクレイノパチー、前頭側頭葉変性症、プリオン病などの他の神経変性疾患よりも高率であり、その傾向は若年者で特に顕著であった⁷⁾。

Alzheimer 型認知症、脳血管障害、Lewy 小体病と診断される病理変化を複数有する場合には、1 つの場合に比べて認知症を呈する比率が 2.8 倍高率であった⁸⁾。脳血管障害の認知機能に対する影響は進行期の Alzheimer 型認知症では極めて少ないが、初期の Alzheimer 型認知症では認知機能障害の促進因子として作用することが示されている⁹⁾。

文献

- 1) Zekry D, Hauw JJ, Gold G. Mixed dementia : epidemiology, diagnosis, and treatment. *J Am Geriatr Soc.* 2002 ; 50(8) : 1431-1438.
- 2) Jellinger KA, Attems J. Prevalence of dementia disorders in the oldest-old : an autopsy study. *Acta Neuropathol.* 2010 ; 119(4) : 421-433.
- 3) 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(4) : 366-370.
- 4) Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA.* 1997 ; 277(10) : 813-817.
- 5) Petrovitch H, Ross GW, Steinhorn SC, et al. AD lesions and infarcts in demented and non-demented Japanese-American men. *Ann Neurol.* 2005 ; 57(1) : 98-103.
- 6) O'Brien RJ. Vascular dementia : atherosclerosis, cognition and Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2011 ; 8(4) : 341-344.
- 7) Toledo JB, Arnold SE, Raible K, et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain.* 2013 ; 136(Pt 9) : 2697-2706.
- 8) Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, et al. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology.* 2007 ; 69(24) : 2197-2204.
- 9) Attems J, Jellinger KA. The overlap between vascular disease and Alzheimer's disease—lessons from pathology. *BMC Med.* 2014 ; 12 : 206.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 18 日(木)

#1 (“Dementia, Vascular” [Mesh] OR “vascular dementia” OR “vascular cognitive impairment” OR (“Vascular Diseases/ complications” [Mesh] AND “Cognition Disorders” [Mesh])) AND (“Alzheimer Disease” [Mesh] OR alzheimer*) OR (“Alzheimer Disease” [Majr] AND “Cerebrovascular Disorders” [Majr]) OR (“mixed dementia” [TI] AND “Dementia” [Mesh])

医中誌検索 : 2015 年 6 月 18 日(木)

#1 ((認知症-血管性/TH OR 血管性認知症/TI OR 血管性認知障害/TI OR 脳血管障害/MTH OR 脳血管障害/TI) AND (Alzheimer 病/TH OR Alzheimer 病/TI OR Alzheimer 型/TI)) OR (混合型認知症/TI OR 混合型痴呆/TI OR 混在型認知症/TI OR 混在型痴呆/TI OR 混合認知症/TI OR 混合痴呆/TI)

血管性認知症 vascular dementia (VaD) の経過と予後はどのようなものか

回答

VaD では、脳卒中後に認知症が発症する脳卒中後認知症 poststroke dementia や、脳卒中を起こすたびに認知機能が階段状に増悪することが典型的である。しかし、脳小血管病では緩徐進行性の経過をとり、変性性認知症との鑑別が困難な場合がある。

VaD の生命予後は非認知症者に比べて有意に短い。Alzheimer 型認知症と比べても生命予後が短いとする報告があるが、その科学的根拠は不十分である。

C

解説・エビデンス

VaD では、脳卒中発作の後、またはそれに随伴して階段状に認知機能障害が増悪することが典型的である。脳卒中発症後に認知症をきたすものは、脳卒中後認知症と呼ばれている。地域疫学研究では、脳卒中後認知症の割合は脳卒中患者の 30%とされ、その有病率は 1 年後の 7%から 25 年後には 48%に増える¹⁾。脳卒中後認知症はその一部は Alzheimer 型認知症が原因であり、その割合は脳卒中後認知症の 19~61%を占めている。脳卒中後認知症の頻度は地域疫学調査と病院調査で異なっており、初発脳卒中を対象とした地域疫学調査では 7.4%、脳卒中再発患者を含む病院調査では 41.3%と幅が大きい²⁾。

VaD の生命予後は正常対照より不良である³⁻⁵⁾。Alzheimer 型認知症と比べても有意に不良との成績があるが⁶⁻⁹⁾、有意差を認めないとの成績もあり一定しない^{5,10)}。Mölsä らの報告では、Alzheimer 型認知症の 14 年後の生存率は 2.4% (対照 16.6%) に対し VaD では 1.7% (対照 13.3%) であり、VaD で生命予後が不良であった。また、発症後の生存期間の平均は、VaD では男性 5.1 年、女性 6.7 年、Alzheimer 型認知症では男性 5.0 年、女性 7.8 年であり、VaD のほうが全般に短い傾向にあった⁶⁾。これに対し、Alzheimer 型認知症のアフリカ系米国人 (113 名)、同じく VaD (79 名) を最長 7 年間経過観察したコホート研究の結果では、両群の生存率に有意差を認めていない¹⁰⁾。828 名の高齢者を 17 年間にわたって観察した久山町研究では、275 名が認知症を発症し、164 名が剖検を実施された。その結果、10 年生存率は Lewy 小体型認知症で 2.2%と低下傾向を認めたが⁸⁾、Alzheimer 型認知症 (18.9%)、と VaD (13.2%) との間には有意差を認めなかった⁵⁾。

脳卒中後の認知機能低下の予測因子として、多くの報告で年齢と脳卒中の重症度があげられている。Efficacy of nitric oxide in stroke (ENOS) 試験では、1,572 名の脳卒中患者で 3 か月以内に 38%が認知機能低下を示し、年齢と脳卒中の重症度に加えて、高血圧、心房細動、脳萎縮が関連したとしている¹¹⁾。VaD の予後不良に関連する因子として、Mölsä らの報告では男性、高齢、発症年齢、原始反射などが指摘されている⁶⁾。

文献

- 1) Leys D, Hénon H, Mackowiak-Cordoliani MA, et al. Poststroke dementia. *Lancet Neurol.* 2005 ; 4(11) : 752-759.
- 2) Pendlebury ST, Rothwell PM. Prevalence, incidence, and factors associated with pre-stroke and post-stroke dementia : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2009 ; 8(11) : 1006-1018.
- 3) Barclay LL, Zemcov A, Blass JP, et al. Survival in Alzheimer's disease and vascular dementias. *Neurology.* 1985 ; 35(6) : 834-840.
- 4) Martin DC, Miller JK, Kapoor W, et al. A controlled study of survival with dementia. *Arch Neurol.* 1987 ; 44(11) : 1122-1126.
- 5) 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(4) : 366-370.
- 6) Mölsä PK, Marttila RJ, Rinne UK. Long-term survival and predictors of mortality in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Acta Neurol Scand.* 1995 ; 91(3) : 159-164.
- 7) Chui H, Gonthier R. Natural history of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999 ; 13 Suppl 3 : S124-S130.
- 8) van Dijk PT, Dippel DW, Habbema JD. Survival of patients with dementia. *J Am Geriatr Soc.* 1991 ; 39(6) : 603-610.
- 9) Kua EH, Ho E, Tan HH, et al. The natural history of dementia. *Psychogeriatrics.* 2014 ; 14(3) : 196-201.
- 10) Freels S, Nyenhuis DL, Gorelick PB. Predictors of survival in African American patients with AD, VaD, or stroke without dementia. *Neurology.* 2002 ; 59(8) : 1146-1153.
- 11) Ankolekar S, Renton C, Sare G, et al. Relationship between poststroke cognition, baseline factors, and functional outcome : data from "efficacy of nitric oxide in stroke" trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014 ; 23(7) : 1821-1829.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 18 日(木)

#1 ("Dementia, Vascular" [Majr] OR "vascular dementia" [TI] OR "vascular cognitive impairment" [TI] OR ("Vascular Diseases/complications" [Majr] AND "Cognition Disorders" [Majr])) AND ("Prognosis" [Mesh] OR "Disease Progression" [Mesh] OR prognosis [TI] OR profile [TI] OR course [TI] OR outcome [TI] OR "natural history" [TI])

医中誌検索 : 2015 年 6 月 18 日(木)

#1 (認知症-血管性/TH OR 血管性認知症/TI OR 血管性認知障害/TI) AND (予後/TH OR 予後/TI OR 自然経過/TI)

血管性認知症 vascular dementia (VaD) の全身性合併症・随伴症状にはどのようなものがあるか

回答

- ① VaD では、歩行障害、転倒、排尿障害、偽性球麻痺、うつなどの気分障害を認めることが多い。また脳卒中に加えて全身の血管障害として虚血性心疾患や末梢動脈疾患を合併することがある。
- ② cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) では、前兆を伴う片頭痛、気分障害（うつ）、眼底の動脈硬化性変化を伴う。
- ③ cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL) では、認知症に加えて変形性脊椎症に伴う腰痛や禿頭を伴う。

解説・エビデンス

VaD の診断基準として現在最も広く使われているのは、National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN) の診断基準¹⁾ であり、VaD の全身性合併症・随伴症状として、病早期からの歩行障害、不安定歩行と頻回の転倒、病早期からの排尿障害、偽性球麻痺、人格障害、意欲低下、うつ、情動失禁などが、特異的な症候と記載されている。一方、早期から記憶・認知障害、失語、失行、失認を呈するがそれに対応する画像所見がないこと、局所神経徴候がないこと、画像診断で脳血管障害が認められないことは、「VaD らしくない症状」に含まれている。VaD では、Alzheimer 型認知症と比較して、神経脱落症状などの身体的機能障害を伴うことが多い。

Alzheimer 型認知症との比較から、VaD ではうつを合併する割合が有意に高く、うつが悪化する可能性も高いと考えられている²⁻⁴⁾。脳卒中罹患後にうつを呈する状態は、脳卒中後うつ状態 post-stroke depression として注目されている。

遺伝性 VaD である CADASIL では、前兆を伴う片頭痛、気分障害（うつ）、眼底の動脈硬化性変化を伴うことが知られている⁵⁾。

また、遺伝性 VaD である CARASIL では、認知症に加えて変形性脊椎症に伴う腰痛や禿頭を伴うことが知られている⁶⁾。

文献

- 1) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia : diagnostic criteria for research studies. Report of the

- NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993 ; 43(2) : 250-260.
- 2) Rockwood K, Moorhouse PK, Song X, et al. Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition (CIVIC) Cohort. Disease progression in vascular cognitive impairment, cognitive, functional and behavioural outcomes in the Consortium to Investigate Vascular Impairment of Cognition (CIVIC) cohort study. *J Neurol Sci*. 2007 ; 252(2) : 106-112.
 - 3) Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*. 1999 ; 53(4) : 670-678.
 - 4) 厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業. ICD-10 分類に準拠した脳血管性痴呆の診断手順に関する研究(主任研究者 長田 乾). 平成 17 年度総括研究報告書. 2006.
 - 5) Benisty S, Hernandez K, Viswanathan A, et al. Diagnostic criteria of vascular dementia in CADASIL. *Stroke*. 2008 ; 39(3) : 838-844.
 - 6) Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O. Features of cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *Stroke*. 2014 ; 45(11) : 3447-3453.

■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 27 日(土)

#1 "Dementia, Vascular/complications" [Majr] OR ("vascular dementia" [TI] AND complication* [TI]) OR ("vascular cognitive impairment*" [TI] AND complication* [TI])

医中誌検索 : 2015 年 6 月 27 日(土)

#1 (認知症-血管性/TH OR 血管性認知症/TI OR 血管性認知障害/TI) AND (合併/TI OR 随伴症状/TI)

血管性認知症 vascular dementia (VaD) の危険因子とその管理はどのようなものか

推奨

- ① VaD の危険因子として、加齢、運動不足、脳卒中の既往（特に再発性）、高血圧、糖尿病、脂質異常症、肥満、心房細動、喫煙があげられる。
- ② VaD の予防のために、中年期の高血圧に対する降圧療法は推奨される **1B**。しかし、降圧目標値に関してコンセンサスは得られていない。
- ③ VaD の予防のために、禁煙が推奨される **1B**。
- ④ VaD の予防のために、身体運動が推奨される **2C**。
- ⑤ VaD の予防のために、中年期からの継続的な体重管理（肥満予防）が推奨される **2C**。

解説・エビデンス

わが国の久山町研究では、VaD の危険因子として、加齢、長谷川式簡易知能評価スケール低値、脳卒中の既往、収縮期高血圧が有意であり、高ヘマトクリット値にもその傾向があった¹⁾。特に、中年期の高血圧は VaD の強い危険因子であることが示されており^{2,3)}、中年期の高血圧は認知症予防の観点からも、積極的に治療するべきであると考えられる。

一方、主に高齢者を対象とした、降圧薬を用いた大規模なランダム化試験のうち、認知機能を評価項目に加えたものは6つあり（表1）、そのうち4つの試験では認知症リスクや認知機能に対する明らかな効果は見られなかった⁴⁾。残る2試験のうち、一方の試験で認知症リスクに対する有用性が見られ（Syst-Eur 試験⁵⁾）、もう一方の試験では、脳卒中後の認知症に対する効果が見られた（PROGRESS 試験^{6,7)}。

以上、高齢者の降圧治療や至適降圧目標値に関する科学的根拠は不十分である。よって、高齢期高血圧の降圧治療による認知症予防効果に関して結論は得られていないが、認知機能を悪化させるというエビデンスはないことから、降圧療法は行う。

糖尿病は脳卒中の危険因子であるが⁸⁾、血糖コントロールのみでは脳卒中の再発抑制効果はなく、高血圧など、他の危険因子を併せて管理することが重要である。インスリン治療による血糖コントロールが認知機能を改善させるという科学的根拠は不十分である⁸⁾。スタチン投与は脳卒中を17%減少させるが⁹⁾、認知機能への影響に関しては、報告は一定しない¹⁰⁾。1年以上ストロングスタチンを使用すると認知症新規発症のハザード比が0.71（95%CI 0.61~0.82）に低下することが報告されたが¹¹⁾、認知症の病型は区別されていない。また、台湾の60歳以上の住民コホート研究では、ストロングスタチンの使用が、認知症新規発症を低下させることが示されたが〔ハザード比0.73（0.65~0.81）〕、VaD だけに絞るとその効果は有意ではなかった〔ハザード比0.92（95%CI 0.72~1.18）〕。

喫煙は Alzheimer 型認知症とともに、VaD の危険因子であることがメタ解析（2~30年間の観

察を行った19の前方視的研究)で明らかとなっている¹²⁾。喫煙未経験者と比べ、現在喫煙者におけるVaDの相対危険度は1.78倍で、Alzheimer型認知症の1.79倍とほぼ同等であった¹²⁾。禁煙によりVaDリスクがどの程度低下するかは今後の研究が必要であるが、VaD予防のために禁煙が望ましいと考えられる。

身体活動に関しては、749人の高齢者を対象とし平均3.9年の観察を行った前方視的試験で、Alzheimer型認知症を発症した54人とVaDを発症した27人における運動の影響を調べたところ、VaDは運動、散歩によって発症リスクが減少していたことが示されており¹³⁾、適度な身体活動が望ましい。

食生活との関連では、抗酸化物質(ビタミンE, C)、魚由来の脂質(脂肪性の魚摂取)はVaDに対して保護的に働く一方、揚げた魚、ホモシステイン上昇、葉酸とビタミンB₁₂低値はVaDのリスクを上昇させる¹⁴⁾。ただし、高ホモシステイン血症に関しては、ビタミンB群の補充によって認知症の危険が減少することは期待できない¹⁵⁾。

痩せと肥満がともに認知症と相関していることが明らかとなっている(U-shape現象)¹⁶⁾。特に肥満に関しては、10,136名の40~45歳の中年者を対象とし平均36年の観察を行った前方視的研究で、肥満(BMI \geq 30)がVaDの発症リスクを5.01倍に上昇させたと報告されているが、短期間(3~5年)の高齢者を対象とした観察研究では肥満とVaDとの関連は乏しい¹⁶⁾。したがって、VaD予防のために、中年期からの継続的な体重管理(肥満予防)が望ましいと考えられる。

表1 | 認知機能を検討した降圧薬を投与した無作為化試験

試験	認知症診断	平均年齢(歳)(SD)	降圧薬の種類	実薬 vs. 偽薬間の収縮期/拡張期の差異(mmHg)	実薬		偽薬		認知症に関する主結果	認知症の病型
					認知症数/全患者数	発症率/1,000人・年	認知症数/全患者数	発症率/1,000人・年		
SHEP	専門家による診断；DSM-III-R	71.6(6.7)	利尿薬 \pm β B	-11~14/ -3~4	37/2,365	記載なし	44/2,371	記載なし	認知症が16%減(有意差なし)	定義なし
Syst-Eur	専門家による診断；DSM-III-R	69.9(6.2)	CaB \pm β B	-8.3/-3.8	11/1,238	3.8	21/1,180	7.7	認知症が50%減, $p=0.05$	AD 23例, 混合型7例
PROGRESS	専門家による診断；DSM-IV	64(10)	ACEI \pm 利尿薬	-9.0/-4.0	193/3,051	16.0	217/3,054	19.0	認知症が12%減, $p=0.2$	脳卒中再発例で認知症が34%減, $p=0.03$ ； その他の認知症が1%減少, $p=0.09$
SCOPE	ICD-10基準, 独立した臨床的事象審査委員会	76.4(一)	ARB \pm 利尿薬	-3.2/-1.6	62/2,477	6.8	57/2,460	6.3	実薬群のリスクが7%上昇	定義なし
HYVET	専門家による診断；DSM-IV	83.5(3.1)	利尿薬 \pm ACEI	-15/-5.9	126/1,687	33.0	137/1,649	38.0	認知症が14%減少, $p=0.2$	AD 164例, 血管性認知症84例の結果に差なし
PRoFESS	認知症の臨床的印象	66.1(8.6)	ARB	-3.8/-2.0	408/8,624	記載なし	409/8,646	記載なし	認知症低下見られず, $p=0.48$	定義なし

β B: β 遮断薬, ACEI: アンジオテンシン変換酵素阻害薬, ARB: アンジオテンシンII受容体拮抗薬, CaB: カルシウム拮抗薬, AD: Alzheimer型認知症

心房細動はさまざまな機序で認知症リスクを高める¹⁷⁾。VaD と Alzheimer 型認知症を分類して解析した研究は少ないが、脳卒中を伴う心房細動症例では認知症リスクが2~3倍に高まるとする報告が多い。

文献

- 1) 清原 裕, 谷崎弓裕, 久保充明ら. 地域住民における老年期痴呆の悉皆調査: 久山町研究. 老年期痴呆研究会誌. 2007; 14: 35-38.
- 2) Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, et al. Midlife and late life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension* 2011; 58: 22-28.
- 3) Novak V, Hajjar I. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7: 686-698.
- 4) Peters R, Beckett N, Forette F, et al: HYVET investigators. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(8): 683-689.
- 5) Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998; 352(9137): 1347-1351.
- 6) Dufouil C, Chalmers J, Coskun O, et al: PROGRESS MRI Substudy Investigators. Effects of blood pressure lowering on cerebral white matter hyperintensities in patients with stroke: the PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study) Magnetic Resonance Imaging Substudy. *Circulation*. 2005; 112(11): 1644-1650.
- 7) Tzourio C, Anderson C, Chapman N, et al: PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003; 163(9): 1069-1075.
- 8) Meneilly GS, Cheung E, Tessier D, et al. The effect of improved glycemic control on cognitive functions in the elderly patient with diabetes. *J Gerontol*. 1993; 48(4): M117-M121.
- 9) Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al: Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366(9493): 1267-1278.
- 10) Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol*. 2005; 62(7): 1047-1051.
- 11) Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc*. 2013; 88(11): 1213-1221.
- 12) Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, et al. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007; 166: 367-378.
- 13) Ravaglia G, Forti P, Lucicesare A, et al. Physical activity and dementia risk in the elderly: findings from a prospective Italian study. *Neurology*. 2008; 70(19Pt2): 1786-1794.
- 14) Perez L, et al. Nutrition and vascular dementia. *J Nutr Health Aging* 16: 319-324, 2012.
- 15) Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): CD004514.
- 16) Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2008; 9: 204-218.
- 17) Hui DS, Morley JE, Mikolajczak PC, et al. Atrial fibrillation: A major risk factor for cognitive decline. *Am Heart J*. 2015; 169: 448-456.

検索式

PubMed 検索: 2015 年 6 月 27 日(土)

#1 ("Dementia, Vascular/prevention and control" [Majr] OR ("vascular dementia" [TI] AND prevent* [TI]) OR (vascular cognitive impairment* [TI] AND prevent* [TI])) OR (("Dementia, Vascular/etiology" [Majr] AND Risk [Mesh]) OR ("vascular dementia" [TI] AND risk [TI]) OR (vascular cognitive impairment* [TI] AND risk [TI]))

医中誌検索: 2015 年 6 月 27 日(土)

#1 ((認知症-血管性/TH OR 血管性認知症/TI OR 血管性認知障害/TI) AND ((SH = 予防) or 予防/TI or 管理/TI)) OR ((認知症-血管性/TH OR 血管性認知症/TI OR 血管性認知障害/TI) AND (危険因子/TH OR 危険因子/TI OR リスク/TI))

血管性認知症 vascular dementia (VaD)における抗血栓療法はどのようなものか

推奨

認知症の一次予防のための抗血栓薬使用のエビデンスは乏しい。しかし、心房細動患者に限っては、適切な抗凝固療法が認知症予防に望ましい。

非心原性脳梗塞後の認知症予防のためには、抗血小板薬の使用が考慮される。

2C

解説・エビデンス

抗血小板薬の認知症に対する有用性に関しては、いくつかの観察研究間でその効果は一定しない。Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis (AAA) 試験では、3,350名を対象に5年間にわたってアスピリン 100 mg またはプラセボが投与されたが、認知機能の差異は明らかではなかった¹⁾。3,809名を対象とした別の住民コホート研究でも、6年間のアスピリン使用による認知機能低下に対するオッズ比は0.97であった(95%CI 0.82~1.15)²⁾。したがって、認知症の一次予防における少なくとも6年以内の抗血小板薬投与の有用性は確認されていない。一方、70名の multi-infarct dementia を対象にアスピリン群と非投与群に分けて、3年間毎年フォローを行った研究では、アスピリン群の認知機能が保たれていた。しかし、プラセボ対照ではない、サンプル数が小さいなどいくつかの問題が指摘されている³⁾。心房細動を伴わない虚血性脳卒中患者4,413名を対象とした South London Stroke Register では、アスピリンとジピリダモールの併用療法が認知機能障害を抑制する傾向が報告されている〔相対危険度, 0.8 (95%CI 0.68~1.01)]⁴⁾。以上より、抗血小板療法は、認知症の一次予防では有用とはいえないが、虚血性脳卒中後の認知症予防のためには考慮してもよい、と考えられる。

PRoFESS 試験では、虚血性脳卒中患者を対象に、アスピリンとジピリダモールの併用療法とクロピドグレル単独療法の比較試験が行われた。2.4年間の平均追跡の結果、認知機能低下に対する差異はなく、認知症予防における抗血小板薬の併用およびクラス効果(作用機序の異なる抗血小板薬による認知症予防効果の相違)は明らかではなかった⁵⁾。

SPS3 試験では、症候性ラクナ梗塞患者を対象に平均3年追跡し、アスピリン単剤群と抗血小板薬2剤併用群の認知機能が比較されたが、併用による認知症予防効果は示されなかった⁶⁾。

遺伝性血管性認知症 cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) は経過中に脳出血をきたすことがあり、特に抗血小板薬の投与は脳出血のリスクを高める可能性がある⁷⁾。孤発性の血管性認知症においても、抗血小板薬使用時の出血性合併症には留意する必要がある。

心房細動に対してワルファリンが投与されている脳卒中や認知症の既往がない2,693名の患者を対象にした3,000日の観察研究において、ワルファリンコントロールが不良だった群

〔time in therapeutic range (TTR) <25%, 26~50%, 51~75%〕は良好だった群 (TTR>75%) と比べて認知症のハザード比がそれぞれ 5.34 倍, 4.10 倍, 2.57 倍であった⁸⁾。心房細動患者においては、適切な抗凝固療法が認知症予防に望ましいと考えられる。

文献

- 1) Price JF, Stewart MC, Deary IJ, et al : AAA Trialists. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults : randomised controlled trial. *BMJ*. 2008 ; 337 : a1198.
- 2) Stürmer T, Glynn RJ, Field TS, et al. Aspirin use and cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol*. 1996 ; 143(7) : 683-691.
- 3) Meyer JS, Rogers RL, McClintic K, et al. Randomized clinical trial of daily aspirin therapy in multi-infarct dementia. A pilot study. *J Am Geriatr Soc*. 1989 ; 37(6) : 549-555.
- 4) Douiri A, McKeivitt C, Emmett ES, et al. Long-term effects of secondary prevention on cognitive function in stroke patients. *Circulation*. 2013 ; 128(12) : 1341-1348.
- 5) Diener HC, Sacco RL, Yusuf S, et al : Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) study group. Effects of aspirin plus extended-release dipyridamole versus clopidogrel and telmisartan on disability and cognitive function after recurrent stroke in patients with ischaemic stroke in the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes (PRoFESS) trial : a double-blind, active and placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2008 ; 7(10) : 875-884.
- 6) Pearce LA, McClure LA, Anderson DC, et al. Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet treatment on cognitive function in patients with recent lacunar stroke : a secondary analysis from the SPS3 randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014 ; 13(12) : 1177-1185.
- 7) Rinnoci V, Nannucci S, Valenti R, et al. Cerebral hemorrhages in CADASIL : report of four cases and a brief review. *J Neurol Sci*. 2013 ; 330(1-2) : 45-51.
- 8) Victoria Jacobs V, Woller SC, Stevens S, et al. Time outside of therapeutic range in atrial fibrillation patients is associated with long-term risk of dementia. *Heart Rhythm*. 2014 ; 11(12) : 2206-2213.

検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 28 日(日)

#1 ("Dementia, Vascular" [Mesh] OR "vascular dementia" [TI] OR vascular cognitive impairment* [TI]) AND ("Fibrinolytic Agents" [Mesh] OR "Fibrinolytic Agents" [Pharmacological Action] OR "Anticoagulants" [Mesh] OR "Anticoagulants" [Pharmacological Action] OR "Platelet Aggregation Inhibitors" [Mesh] OR Platelet Aggregation Inhibitors [Pharmacological Action] OR "clopidogrel" [Supplementary Concept] OR aspirin* [TI] OR clopidogrel [TI] OR cilostazol [TI] OR antiplatelet* [TI] OR warfarin [TI] OR novel oral anticoagulant* [TI] OR NOAC [TI] OR anticoagulation* [TI])

医中誌検索 : 2015 年 6 月 28 日(日)

#1 (認知症-血管性/TH OR 血管性認知症/TI OR 血管性認知障害/TI) AND (抗血栓剤/TH OR 抗血栓剤/TI OR 抗血栓薬/TI OR aspirin/TI OR アスピリン/TI OR clopidogrel/TI OR クロピドグレル/TI OR cilostazol/TI OR シロスタゾール/TI OR antiplatelet/TI OR 抗血小板/TI OR warfarin/TI OR ワルファリン/TI OR ワーファリン/TI OR "novel oral anticoagulant"/TI OR NOAC/TI OR 新規経口抗凝固薬/TI OR 血小板凝集抑制/TI OR 血小板凝集阻害/TI)

血管性認知症 vascular dementia (VaD) の認知機能障害に有効な薬物はあるか

推奨

VaD の認知機能障害の治療には、コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジル **2B**、ガラランタミン **2B**、リバスチグミン **2C**、および N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬であるメマンチン **2B** の投与が勧められる (適応外)。

解説・エビデンス

ドネペジルは VaD を対象に行われた二重盲検無作為割付臨床試験によりプラセボ群に比べて認知機能の有意な改善が認められた。特に軽症から中等症の VaD に対する 24 週程度の短期間の投与における強いエビデンスを有する。長期投与による有用性については今後のエビデンスの確立が待たれる¹⁾。遺伝性 VaD である cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) に対するドネペジル投与は効果を示せなかったが、遂行機能に限れば有用性を示した²⁾。

ガラランタミンは VaD³⁾ および脳血管障害を伴う Alzheimer 型認知症⁴⁾ を対象に行われた二重盲検無作為割付臨床試験において、プラセボ群に比べて認知機能の有意な改善が認められた。

リバスチグミンは VaD に対する二重盲検無作為割付臨床試験において、プラセボ群と比較して認知機能評価項目の一部に有意な改善が認められた⁵⁾。

NMDA 受容体拮抗薬であるメマンチンは、VaD および脳血管障害を伴う Alzheimer 型認知症を対象に行われた二重盲検無作為割付臨床試験において、プラセボ群に比べて認知機能の有意な改善が認められた^{6,7)}。

以上 4 種類の薬剤は VaD に対して一定の効果を示す可能性があるが、併存する Alzheimer 型認知症に対する効果を介している可能性は否定できない。

その他、ニセルゴリンには複数の臨床試験で、VaD の認知機能の改善が示されている。わが国では「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による意欲低下の改善」に対して保険適用が認められている。アマンタジンは脳梗塞後遺症に保険適用があり、VaD の意欲・自発性低下の改善に使用を考慮してよい。また、イチョウ葉エキス (Ginkgo biloba) には複数の臨床試験で VaD を含む認知症の治療に有効性があることが報告されている⁸⁾。また、リスパリドンは低用量 (平均 0.95 mg/日) で VaD に伴う攻撃性、焦燥性興奮や精神症状を緩和する⁹⁾。チアプリドは「脳梗塞後遺症に伴う攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄の改善」に保険適用を有する。

文献

- 1) Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev. 2004 ; (1) : CD004395.

- 2) 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 Apr ; 7(4) : 310-8.
- 3) Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, et al. Galantamine treatment of vascular dementia : a randomized trial. *Neurology.* 2007 ; 69 : 448-458.
- 4) Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 ; (1) : CD004746.
- 5) Birks J, McGuinness B, Craig D. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31 ; 5 : CD004744. doi : 10.1002/14651858.CD004744.pub3.
- 6) Orgogozo JM, Rigaud AS, Stöfller 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.
- 7) Wilcock G, Möbius HJ, Stöfller A, et al. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol.* 2002 ; 17 : 297-305.
- 8) von Gunten A, Schlaefke S, Überla K. Efficacy of Ginkgo biloba extract EGb 761[®] in dementia with behavioural and psychological symptoms : A systematic review. *World J Biol Psychiatry.* 2015 : 1-12.
- 9) Brodaty H, Ames D, Snowdon J, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry.* 2003 ; 64(2) : 134-143.

■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 28 日(日)

#1 ("Dementia, Vascular/therapy" [Mesh] OR ("vascular dementia" [TI] AND (therapy OR therapeutic* OR treatment*)) OR (vascular cognitive impairment* [TI] AND (therapy OR therapeutic* OR treatment*))) AND ("Hematologic Agents" [Mesh] OR "Hematologic Agents" [Pharmacological Action])

医中誌検索 : 2015 年 6 月 28 日(日)

#1 (認知症-血管性/TH OR 血管性認知症/TI OR 血管性認知障害/TI) AND 治療の利用/TH

脳アミロイド血管症 cerebral amyloid angiopathy(CAA)の位置づけはどのようなものか

推奨

- ①脳アミロイド血管症は認知症発症と関連がある。
- ②脳アミロイド血管症の有効な治療法は知られていないが、高血圧を伴えば、脳出血予防のための降圧療法を行うように勧められる。

1B

解説・エビデンス

脳アミロイド血管症は Alzheimer 型認知症にほぼ必発する血管病理変化であるが¹、脳葉出血の直接原因になる以外には症候を呈することがまれと考えられ、あまり注目されてこなかった。しかし、皮質微小梗塞や皮質微小出血などさまざまな脳血管障害に関連することが²、画像解析や病理学的解析から明らかとなっている^{1,2)}。さらに、脳卒中のみでなく、認知症の独立した因子となるという報告もある³⁾。システマティックレビュー³⁾では、4つの住民コホート研究、すなわち Cambridge City over-75s Cohort (CC75C) 研究、MRC CFAS 研究、ホノルルアジア老化研究、Vantaa 85+ 研究で得られた結果を解析したところ、認知症患者の 55~59% に CAA が観察された一方で、非認知症患者では 28~38%にとどまった。また、重度の CAA は、認知症患者の 37~43%に観察された一方で、非認知症患者の 7~24%にのみ観察され、両群には明確な差異を認めた。

多施設ランダム化試験において、脳血管障害患者 6,105 例に対して、平均 3.9 年間の降圧薬とプラセボ薬投与によるイベントを比較したところ、CAA に関連する脳出血を 16 例に認め、降圧薬投与群でプラセボ群に比べて脳出血が 77%減少した（降圧治療群 3 例、プラセボ群 13 例⁴⁾。CAA の有効な治療法は知られていないが、高血圧を伴えば、脳出血予防のための降圧療法を行うように勧められる。

また、CAA 症例において、血管壁 Aβ に対する自己免疫反応を介した急性炎症反応を併発し、急性の意識障害、認知機能の悪化を伴うことがあり、CAA 関連炎症 CAA-related inflammation (CAA-ri) と称される⁵⁾。CAA-ri の病態機序から推察されるように、副腎皮質ステロイドやシクロホスファミドなどの免疫抑制薬の投与が急性期に有効とされる⁶⁾。

文献

- 1) Smith EE, Schneider JA, Wardlaw JM, et al. Cerebral microinfarcts : the invisible lesions. *Lancet Neurol.* 2012 ; 11 (3) : 272-282.
- 2) Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013 ; 12 (8) : 822-838.
- 3) Keage HA, Carare RO, Friedland RP, et al. Population studies of sporadic cerebral amyloid angiopathy and dementia : a

- systematic review. BMC Neurol. 2009 ; 9 : 3.
- 4) Arima H, Tzourio C, Anderson C, et al ; PROGRESS Collaborative Group. Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy : the PROGRESS trial. Stroke 2010 ; 41 (2) : 394-396.
 - 5) Piazza F, Greenberg SM, Savoiardo M, et al. Anti-amyloid β autoantibodies in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation : implications for amyloid-modifying therapies. Ann Neurol. 2013 ; 73 (4) : 449-458.
 - 6) Kloppenborg RP, Richard E, Sprengers ME, et al. Steroid responsive encephalopathy in cerebral amyloid angiopathy : a case report and review of evidence for immunosuppressive treatment. J Neuroinflammation. 2010 ; 7 : 18.

■ 検索式

PubMed 検索 : 2015 年 6 月 28 日 (日)

#1 ("Dementia" [Mesh] OR dementia [TI]) AND ("Cerebral Amyloid Angiopathy" [Mesh] OR "cerebral amyloid angiopathy")

医中誌検索 : 2015 年 6 月 28 日 (日)

#1 (認知症/TH OR 認知症/TI OR 認知障害/TI) AND (脳アミロイド血管症/TH OR 脳アミロイド血管症/TI)