

## CQ 6-1

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

## 推奨

代表的な VaD の臨床診断基準には、世界保健機関 (WHO) の国際疾病分類第 10 版 (ICD-10)<sup>1)</sup>、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 3 版 (DSM-III-R)<sup>2)</sup> および第 4 版 (DSM-IV)<sup>3)</sup>、カリフォルニアの Alzheimer 病診断・治療センター (ADDTC) による虚血性血管性認知症の診断基準<sup>4)</sup>、米国国立神経疾患・脳卒中研究所 (NINDS) と Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (AIREN) とによる国際ワークショップで作成された診断基準 (NINDS-AIREN)<sup>5)</sup> 等がある (グレードなし)。

## 背景・目的

VaD は、脳血管障害 cerebrovascular disease (CVD) に関連して出現した認知症を総称したものである。国際的に広く用いられている診断基準として上記の数種類があるが、VaD は病因、病態が多様で診断基準によっても内容に差があり、診断の一致率は高くない。

## 解説・エビデンス

## 1. 臨床診断基準

VaD の診断の要諦は、① 認知症がある、② CVD がある、③ 両者に因果関係がある、の 3 点である。① は、病歴、簡易知能検査、高次脳機能検査等により診断し、② は病歴、神経症候、画像診断による。両者の因果関係については、CVD 発症と認知症発現との時間的關係、および、空間的關係、すなわち、病変部位と大きさが認知症の責任病巣として妥当かどうかの判断による。

VaD の臨床診断基準には ICD-10 (表 1)、DSM-IV (表 2)、ADDTC (表 3)、NINDS-AIREN (表 4) 等がある。認知症と CVD との因果関係について、NINDS-AIREN では CVD 発症から 3 か月以内の認知症出現を条件にしている。しかし、知的機能の急激または段階的な増悪がなく、無症候のうちに CVD を発症している例もあり、3 か月という期間の設定が必ずしも適切であるとは言えない。病変部位と大きさが認知症の責任病巣として妥当か

表1 ICD-10 による VaD (コード F01) の診断基準の要約

- A. 認知症がある  
認知機能障害は不均一あるいはまだら状で記憶力や知的能力の低下があるが、病識や判断力は比較的よく保たれる
- B. 突然発症、段階的な増悪、局所的神経徴候等
- C. CT あるいは最終的に病理によって確認
- D. 特徴的な症候  
高血圧、頸動脈雑音、一過性のうつ気分、情動不安定、再発する梗塞により生じる一過性の意識混濁やせん妄  
人格は比較的よく保たれているが、無感情、抑制欠如、自己中心性、妄想的態度、易刺激性、病前性格先鋭化等の人格変化が認められることもある

表2 DSM-IV による VaD の診断基準の要約

- A. 多彩な認知機能障害の発現。以下の2項目がある
  - 1. 記憶障害(新しい情報を学習したり、以前に学習した情報を想起する能力の障害)
  - 2. 以下の認知機能障害が一つ(またはそれ以上)ある
    - (a) 失語(言語の障害)
    - (b) 失行(運動機能は障害されていないのに、運動行為が障害される)
    - (c) 失認(感覚機能が障害されていないのに、対象を認識または同定できない)
- B. 実行機能(計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化する)の障害  
A1 および A2 の認知機能障害は、その各々が、社会的または職業的機能の著しい障害を引き起こし、病前の機能水準からの著しい低下を示す
- C. 局所的神経徴候や症状(例：腱反射の亢進、病的反射、仮性球麻痺、歩行障害、一肢の筋力低下)、または臨床検査上その障害に病因的関連があると判断される脳血管障害(CVD) (例：皮質や皮質下白質を含む多発性梗塞)を示す
- D. 認知機能障害はせん妄の経過中にのみ現れるものではない

表3 ADDTC による probable ischemic vascular dementia (probable IVaD) の診断基準の要約

- A. 次のすべてを満足する
  - 1. 認知症がある
  - 2. 既往歴、神経学的症候 and/or 画像診断(CT または T1 強調 MRI) から、2 個(回)以上の虚血発作が証明される
  - 3. CT または T1 強調 MRI で小脳以外に少なくとも1個以上の梗塞巣がある
- B. 診断根拠
  - 1. 認知機能に関連する脳領域の多発性梗塞の証明
  - 2. 一過性脳虚血発作多発の既往歴
  - 3. 脳血管障害(CVD)の危険因子の既往(例：高血圧、心疾患、糖尿病)
  - 4. Hachinski の虚血スコア7点以上
- C. VaD と関連する臨床症候(ただし、さらに要検討のものも含む)
  - 1. 歩行障害、尿失禁の比較的早期からの出現
  - 2. T2 強調 MRI で、年齢相応以上の脳室周囲および脳深部白質の変化がみられる
  - 3. 電気生理学的検査または生理学的神経画像研究(SPECT, PET, NMR spectroscopy 等)で局所的変化がみられる
- D. 診断にはあまり役立たないもの
  - 1. 緩徐進行
  - 2. 錯覚、妄想、精神症候、幻覚
  - 3. 痙攣
- E. 診断が疑わしいもの
  - 1. 画像診断で該当する局所性障害を証明されない超皮質性感覚性失語(AD でみられる)
  - 2. 認知症以外に中枢神経症候を欠くもの

表4 NINDS-AIREN による probable VaD の診断基準の要約

|                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A. 認知症がある                                                                                                                                                 |
| a) 記憶障害と、次の認知機能のうち2つ以上の障害がある。見当識、注意力、言語、視覚空間機能、行動機能、運動統御、行為<br>b) 臨床的診察と神経心理学的検査の両方で確認することが望ましい<br>c) 機能障害は、日常生活に支障をきたすほど重症である。しかし、これは脳卒中に基づく身体障害によるものを除く |
| 【除外基準】                                                                                                                                                    |
| a) 神経心理検査を妨げる意識障害、せん妄、精神病、重症失語、著明な感覚運動障害がない<br>b) 記憶や認知機能を障害する全身性疾患や他の脳疾患がない                                                                              |
| B. 脳血管障害 (CVD) がある                                                                                                                                        |
| a) 神経学的診察で、脳卒中の際にみられる局所神経症候 (片麻痺・下部顔面神経麻痺・Babinski 徴候・感覚障害・半盲・構音障害) がみられる<br>b) 脳画像 (CT・MRI) で明らかな多発性の大梗塞、重要な領域の単発梗塞、多発性の基底核ないし白質の小梗塞あるいは広範な脳室周囲白質の病変を認める |
| C. 上記の両者に関連がみられる。下記 a) ないし b) の両者、またはいずれかを満足する                                                                                                            |
| a) 明らかな脳血管障害後3か月以内に認知症が起こる<br>b) 認知機能が急激に低下するか、認知機能障害が動揺性ないし段階的に進行する                                                                                      |

どうかの判断も難しいが、NINDS-AIREN では表5のようにまとめている。Hachinski の虚血スコア (表6) は臨床症候のみから Alzheimer 病 (AD) と鑑別する目的で作成された簡便な方法である。

## 2. 臨床診断基準の一致率の問題

各種の VaD 診断基準による診断は、認知症の定義、病態、画像診断等の内容に差があり、どの基準を用いるかにより診断率は大きく異なる。

評定者間の一致率に関して、42 臨床例による NINDS-AIREN の診断基準の信頼性検定では評定者間の一致率は中等度ないし良好と判定された (エビデンスレベル 2b)<sup>6)</sup>。

診断基準間の一致率は、VaD 107 臨床例の検討で、DSM-Ⅲ、NINDS-AIREN、ICD-10 では約 30%、ADDTC、DSM-Ⅳは約 90% が VaD と診断され、診断率に3倍の開きがあった。DSM-Ⅲと ICD-10 間での診断の一致率は 100%、ICD-10 と NINDS-AIREN は 85.0%、ADDTC と DSM-Ⅳは 87.3% であった。差が生じる原因は、局所神経症候、高次脳機能障害、画像診断の多様性等である (エビデンスレベル 3b)<sup>7)</sup>。しかし、NINDS-AIREN の画像診断基準によっても、CVD 後の認知症の有無は診断できない (エビデンスレベル 3b)<sup>8)</sup>。

感度と特異度については、113 剖検例による ADDTC、NINDS-AIREN の possible VaD 診断基準の検討で、ADDTC では感度 0.63、特異度 0.64、NINDS-AIREN では感度 0.58、特異度 0.80 で、感度の低さが問題であるが、複数の診断基準を組み合わせても感度、特異度ともに上昇しなかった (エビデンスレベル 3b)<sup>9)</sup>。

以上より、異なった診断基準を用いた疫学調査で VaD の頻度や分布について結論を出すことは困難であると結論される。

表5 NINDS-AIREN による probable VaD に関連する画像所見

|                                               |
|-----------------------------------------------|
| I. 分布                                         |
| 1. 主幹動脈領域梗塞                                   |
| 両側性前大脳動脈領域                                    |
| 後大脳動脈領域(傍正中視床梗塞, 側頭葉内側下面梗塞を含む)                |
| 連合野病変(頭頂葉, 側頭葉, 角回を含む側頭葉・後頭葉連合野の梗塞)           |
| 境界域梗塞(前頭葉前部, 頭頂葉)                             |
| 2. 穿通枝動脈領域梗塞                                  |
| 基底核・前頭葉白質の多発性小梗塞, 脳室周囲の広範な白質病変, 両側性視床梗塞       |
| II. 程度(病変部位に加えて, 病変の程度も認知症の発現と程度に関係)          |
| 優位半球または両側性の主幹動脈閉塞による病変, 白質全体の少なくとも 1/4 を占める病変 |

注: 病変の容積は認知症の有無および程度とはほとんど関連しないが多少の影響はある。T2 強調 MRI のみでみられ, T1 強調像や CT ではみられない病変は重要ではない。CT や MRI で血管性病変がみられない場合は probable VaD を除外できる。

表6 Hachinski の虚血スコア

| 特徴           | 点数 |
|--------------|----|
| 急激な発症        | 2  |
| 段階的増悪        | 1  |
| 動揺性の経過       | 2  |
| 夜間の錯乱        | 1  |
| 人格が比較的保たれる   | 1  |
| うつ症状         | 1  |
| 身体的訴え        | 1  |
| 情動失禁         | 1  |
| 高血圧の既往       | 1  |
| 脳卒中の既往       | 2  |
| アテローム硬化合併の証拠 | 1  |
| 局所的神経症状      | 2  |
| 局所的神経徴候      | 2  |

合計点数が 4 点以下なら Alzheimer 病が, 7 点以上なら VaD の可能性が大

### 3. より広義の VaD 診断基準の提唱

VaD よりも広義の概念として, 予防優先の立場から提唱された “vascular cognitive impairment (VCI)”<sup>10)</sup>がある。また, VaD における認知症の定義が AD の影響を受け, 記憶障害を必須条件としていることが VaD 診断上最大の障害との指摘がある。VaD の診断は遂行機能障害および社会的・職業的機能障害によりなされるべきとの考えから, 卒中発作後の VaD (post stroke VaD), 遺伝性 VaD (CADASIL), Binswanger 病, および AD 合併 VaD をも含む広い概念である “vascular cognitive disorder (VCD)” も提唱されている<sup>11)</sup>。

### 4. 病理学的診断基準

VaD の責任病巣となる脳梗塞の主な原因はアテローム性動脈硬化と小血管(穿通枝)病変であり, 基底核, 視床, 脳幹, 白質のラクナ梗塞や多発微小梗塞は VaD の過半数に認められる。VaD では白質病変が通常広範囲であるが, その認知機能障害に対する役割は明

らかでない<sup>12)</sup>。脳血管病理変化やその原因となる要因の多様性のため、信頼できる VaD の病理学的診断基準はない<sup>13)</sup>。

## 文献

- 1) World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Geneva: World Health Organization; 1992.
- 2) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Third Edition Revised. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987: 103-107.
- 3) American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994: 135-155.
- 4) Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, et al. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*. 1992; 42(3Pt1): 473-478.
- 5) 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.
- 6) Lopez OL, Larumbe MR, Becker JT, et al. Reliability of NINDS-AIREN clinical criteria for the diagnosis of vascular dementia. *Neurology*. 1994; 44(7): 1240-1245.
- 7) Pohjasvaara T, Mäntylä R, Ylikoski R, et al. Comparison of different clinical criteria (DSM-III, ADDTC, ICD-10, NINDS-AIREN, DSM-IV) for the diagnosis of vascular dementia. *National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences. Stroke*. 2000; 31(12): 2952-2957.
- 8) Ballard CG, Burton EJ, Barber R, et al. NINDS AIREN neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia. *Neurology*. 2004; 63(6): 983-988.
- 9) Gold G, Giannakopoulos P, Montes-Paixao Júnior C, et al. Sensitivity and specificity of newly proposed clinical criteria for possible vascular dementia. *Neurology*. 1997; 49(3): 690-694.
- 10) Bowler JV. The concept of vascular cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2002; 203-204: 11-15.
- 11) Roman GC, Sachdev P, Royall DR, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004; 226(1-2): 81-87.
- 12) Kalara RN, Kenny RA, Ballard CG, et al. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004; 226(1-2): 75-80.
- 13) Jellinger KA. The enigma of vascular cognitive disorder and vascular dementia. *Acta Neuropathol*. 2007; 113(4): 349-388.
- 14) Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. *Arch Neurol*. 1975; 32(9): 632-637.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2009 年 2 月 26 日)

((Vascular dementia) AND definition AND ("diagnostic criteria" OR "diagnosis" OR "differential diagnosis")) = 73 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

## CQ 6-2

## 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

## 推奨

NINDS-AIREN 診断基準では、VaD は①皮質性 VaD (多発梗塞性認知症)、②認知症発現に戦略的な部位の単一病変による VaD (strategic single infarct dementia)、③小血管病変性認知症、④低灌流性 VaD、⑤脳出血性 VaD に大別される。なお、②の小血管病変性認知症よりも均一な群である、皮質下血管性認知症の概念と診断基準も提唱されている (**グレード B**)。

## 背景・目的

VaD は単一疾患ではなく、病因、病態、神経症候、経過等が多様であるため、症候の分析や薬効評価等の際には、タイプ別の解析が必要である。代表的な診断基準である NINDS-AIREN では、上記のように分類されている<sup>1,2)</sup>。

## 解説・エビデンス

## 1. NINDS-AIREN 診断基準による VaD の分類の概要と解説

## 1) 皮質性 VaD (多発梗塞性認知症)

大脳皮質・白質を含む多発性皮質枝領域梗塞による。梗塞の機序は、主幹動脈のアテローム血栓性閉塞または狭窄、心原性塞栓症による閉塞等である。梗塞巣の容積と認知症発現との間に相関があり、容積 50 mL 以下では認知症はまれであるが、100 mL を超えると認知症の頻度が著しく増加する (エビデンスレベル 4b)<sup>3)</sup>。経過は急性発症または階段状悪化を示す。高次脳機能障害として、失語、失行、失認、視空間障害、構成障害や遂行機能障害等がみられる。障害された大脳皮質の機能局在に一致して運動麻痺を含む神経症候も示す。

## 2) 認知症発現に戦略的な部位の単一病変による VaD (strategic single infarct dementia)

高次脳機能に直接関与する重要部位の小病変により、記憶障害、意欲低下、無為、せん妄、認知症等が出現する<sup>4)</sup>。急性発症で、時間とともに軽快する。急性健忘症候群のみでなく随伴症候を伴い、それらが残存する場合は VaD の一型と考える。NINDS-AIREN の診断基準では、皮質性と皮質下性に大別し、前者として角回症候群、後大脳動脈領域梗塞、中大脳動脈領域梗塞を、後者として視床性認知症、前脳基底部梗塞を例示している。海馬、帯状回、脳弓、尾状核、淡蒼球、内包膝部・前脚等も戦略的病変部位である (表 1)。内側視床病変の場合、急性期の傾眠、記銘力障害、意欲・自発性低下、Horner 症候群、垂直方向の眼球運動障害等がみられる。優位側海馬病変では急性期の興奮ないし錯乱、記銘力障害、

表1 限局性病変による VaD (主に脳梗塞, 特に優位側病変)

- 1) 海馬型：主に後大脳動脈領域(海馬回旋枝)
  - a) 海馬病変
  - b) collateral isthmus 病変
  - c) 脳梁膨大部後部病変
- 2) 視床型
  - a) 前内側視床病変：主に後交通動脈領域(前乳頭体枝)
  - b) 傍正中視床中脳病変：脳底交通動脈領域(視床中脳穿通枝)
- 3) 側頭葉白質型
  - a) レンズ核後部の側頭葉深部白質病変：主に前脈絡動脈領域
  - b) 中下側頭回や側頭茎 temporal stem 病変：中大脳・後大脳境界域
- 4) 前頭葉白質型
  - a) 前脳基底部病変
  - b) 内包膝部病変
- 5) その他

[秋口一郎, 高山吉弘. 脳梗塞による急性健忘症候群と脳血管性痴呆; とくに海馬および内包膝梗塞について. 老年精神医学雑誌. 1999; 10(1): 27-33.]

同名性半盲または四分盲等を呈する. 角回症候群では計算, 書字, 見当識障害があり, AD に類似している<sup>5)</sup>.

### 3) 小血管病変性認知症

小血管の病変による虚血性病変は皮質, 皮質下のいずれにも生じるが, 多発性ラクナ梗塞 multiple lacunar state, および, Binswanger 病(進行性皮質下血管性脳症)の2型が特に重要である.

多発性ラクナ梗塞性認知症とは, 穿通枝(小血管 small vessel)の閉塞により生じる直径 15 mm 未満の小梗塞(ラクナ梗塞)が基底核, 白質, 視床, 橋等に多発した状態で, 片麻痺や偽性球麻痺等の神経症候に加えて認知症を示す場合である. 白質病変が高度であると認知症を呈しやすい(エビデンスレベル 4b)<sup>6)</sup>. Binswanger 病とは, 多発性ラクナ梗塞に加え, 大脳白質に広範でびまん性の脱髄を生じ, 進行性で高度の認知症を呈する場合である.

いずれも穿通枝領域の循環障害により広範に梗塞・不全軟化を生じ, 特に白質線維が障害され, 前頭前野回路や視床皮質路等の連絡機能が寸断されて認知症が出現すると考えられる. Binswanger 病では白質のびまん性あるいは局所的な高度の脱髄がみられ, 脳室周囲, 放線冠, 半月円中心に目立つが軸索は比較的保たれる<sup>7)</sup>. 発症機序に, 虚血により生じた microglia の活性化が関与している可能性がある<sup>8)</sup>. 多くは緩徐に進行し, 遂行機能障害, 思考緩慢, うつ症状, 感情失禁等がみられるが, 記憶力は比較的保たれる. 神経症候として, 運動麻痺, 偽性球麻痺(構音・嚥下障害, 病的泣き笑い), 脳血管性パーキンソンズム(すくみ足, 小刻み歩行, 無動, 筋固縮), 腱反射亢進, 病的反射, 協調運動障害, 過活動膀胱(頻尿・尿失禁)等を示す. AD と同様に, 軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) の段階を経てから認知症に至る例が約半数を占める(エビデンスレベル 4a)<sup>9,10)</sup>.

### 4) 低灌流性 VaD

脳の循環不全により生じる認知症である. 心停止, 高度の血圧低下等全身性循環障害の後遺症として生じる場合と, 主幹動脈の閉塞や高度狭窄により生じる場合(両側内頸動脈

表2 皮質下血管性認知症の診断基準(要点)

1. A. 遂行機能障害と記憶障害(おそらく軽度)の存在と社会生活活動の以前の水準からの低下
- B. 以下の両者を含む脳血管障害の存在. すなわち画像診断による関連する脳血管障害の証拠と神経学的症候の存在あるいは既往

画像診断:

- A. CT: 半卵円中心に達し, 少なくとも1個のラクナ梗塞を含む著明な白質病変の存在, および, 皮質の大梗塞・出血, 水頭症や多発性硬化症のような特殊な白質病変の除外
- B. MRI:
  - 1) 白質病変優位型: 10 mm 以上の PVH, 25 mm 以上の連続する白質病変等, または,
  - 2) ラクナ優位型: 基底核領域の5個以上の多発性ラクナと中等度の白質病変および皮質の大梗塞・出血, 水頭症や多発性硬化症のような特殊な白質病変の除外

[Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. J Neural Transm. 2000; 59(suppl): 23-30.]

閉塞症等)がある。虚血に脆弱な部位は主幹動脈の境界域(分水嶺領域), 脳室周囲白質等である。細胞レベルでは海馬や大脳皮質の神経細胞が脆弱である。

### 5) 脳出血性 VaD

中等大以上の大きさの脳内出血(特に視床出血, 前頭葉皮質下出血), アミロイド血管症等による多発皮質下出血, くも膜下出血等により認知症をきたす。くも膜下出血では, 出血による脳組織の破壊や浮腫以外にも, 続発する脳血管攣縮による脳梗塞, 水頭症, 脳表ヘモジデリン沈着等の機序も認知症の発現に寄与する。脳アミロイド血管症はしばしば多発する皮質下出血以外にも, 皮質の小出血, 白質の斑状脱髄等多彩な病変の原因となる。加齢とADに伴うものが大部分であるが, ごくまれに遺伝性のものがある。

## 2. 「皮質下血管性認知症」の問題

NINDS-AIREN による診断基準の原著記載では, 分類が, ①多発, ②単発, ③小血管, と, 病因的にも臨床的にも不均一であるという問題がある。薬効評価等に際しては, Binswanger 病や多発性ラクナ梗塞を含む, より均一な集団, すなわち, 「皮質下血管性認知症」に焦点を当てるべきとの意見がある。その立場から提唱された診断基準<sup>1)</sup>を表2に記す。

## 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) 伊藤伸朗, 葛原茂樹. 脳血管性痴呆の概念・動向と病型分類. 日本臨牀. 2006; 64(Suppl): 764-768.
- 3) Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. J Neurol Sci. 1970; 11(3): 205-242.
- 4) 秋口一郎, 高山吉弘. 脳梗塞による急性健忘症候群と脳血管性痴呆; とくに海馬および内包膝梗塞について. 老年精医誌. 1999; 10(1): 27-33.
- 5) Benson DF, Cummings JL. Angular gyrus syndrome simulating Alzheimer's disease. Arch Neurol. 1982; 39(10): 616-620.
- 6) 亀山正邦. 痴呆の臨床と鑑別: 内科の立場から一前頭葉連合野の血管障害と痴呆. 精神医学. 1973; 15: 357-366.
- 7) Fisher CM. Binswanger's encephalopathy: a review. J Neurol. 1989; 236(2): 65-79.
- 8) 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(6): 527-534.
- 9) Meyer JS, Xu G, Thornby J, et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke.* 2002; 33(8): 1981-1985.
- 10) 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(6): 1161-1168.
- 11) Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, et al. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm.* 2000; 59(suppl): 23-30.

### 検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2009 年 2 月 26 日)

"Vascular dementia" AND classification = 369 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

## CQ 6-3

## 血管性認知症 vascular dementia (VaD) の精神・神経症候の特徴は

## 推奨

VaD における精神・神経症候の特徴として、Alzheimer 病 (AD) に比べ記憶障害がより軽度で、遂行機能低下はより高度の傾向があるが、差がないとの報告もあり、鑑別の指標とはならない。

言語障害に関しては、AD では文法理解の低下が、VaD では語想起、呼称、復唱の障害が特徴的である。また、VaD では AD に比べて非流暢性言語障害は少なく、行動の遅滞、うつ症状、不安が多い傾向が指摘されている (**グレードなし**)。

## 背景・目的

認知症の精神症候、神経症候は原因疾患によって異なり、VaD では AD と比較して、記憶障害がより軽度で、遂行機能低下はより高度であると考えられているが、VaD は成因、病態、症候が多様である。

## 解説・エビデンス

## 1. 精神症候の特徴：AD との比較

## 1) 記憶障害と遂行機能障害

27 編の多施設研究のメタアナリシスによれば、VaD と AD の神経心理症候は似通っているが、年齢、教育歴、認知症の程度で補正すると、VaD では AD に比較して、言語性長期記憶が保たれている反面、遂行機能が障害されていた。しかし、解釈にあたっては、VaD の診断基準の曖昧さ、臨床例のみの検討であること、AD と VaD の合併例があること等に留意する必要がある。神経心理検査に基づく VaD と AD の鑑別は画像による鑑別とよく一致したが、AD の診断基準で認知症を診断し、脳血管障害 cerebrovascular disease (CVD) の病因の存在から単純に VaD と診断することは、VaD の診断基準として不十分である (エビデンスレベル 3b)<sup>1)</sup>。

AD 307 例、VaD 168 例、健常者 208 例に神経心理検査を行った研究で、18 項目のうち 11 項目で AD の成績が VaD より悪かったが、遂行機能には有意差を認めず、遂行機能低下は、両者に共通の認知機能障害であると結論された (エビデンスレベル 3b)<sup>2)</sup>。

神経心理検査を行った 63 剖検例の分析で、VaD では遂行機能、言語性および非言語性記憶のいずれも同程度の障害を認めた。記憶障害型、遂行機能障害型、その他の 3 群に分類すると、AD では記憶障害型が 71% で、VaD では遂行機能障害型は 45% に過ぎなかった。AD では遂行機能障害よりも記憶障害が目立つが、VaD は必ずしもその逆ではない。したがって遂行機能障害を VaD の診断指標とするには問題がある<sup>3)</sup>。

## 2) 言語障害

AD 33 例と多発性脳梗塞による VaD 52 例, 対照 86 例を比較した研究がある。言語障害の種類と程度は同じ疾患でも時期により大きく異なるが, 認知症の程度を同等にしての比較でも, AD の言語障害の内容が文法理解力の低下であるのに対し, VaD のそれは語想起, 呼称, 復唱の障害であった。この差は極めて特徴的で, 言語障害検査は鑑別診断に有用であると結論された(エビデンスレベル 3b)<sup>4)</sup>。

非流暢性言語障害に関して AD 25 例と VaD 14 例を比較した研究では, 失韻律 aprosody は多発梗塞認知症よりも AD で頻度が高くかつ重症度が高いと報告されている(エビデンスレベル 3b)<sup>5)</sup>。

## 3) 感情障害, その他

年齢, 教育歴, 認知症の重症度を補正したうえで, VaD 28 例と AD 28 例の精神症候を比較した研究では, 感情鈍麻, うつ気分, 情動の退行, 運動遅滞, 自発性低下, 不安, 非現実的思考, 心気症状が VaD の 1/3 以上で認められた。その程度は認知症の重症度とは関連していなかった。AD と比較すると, VaD では行動の遅滞, うつ状態, 不安がより強かった(エビデンスレベル 3b)<sup>6)</sup>。

VaD よりも広義の概念である vascular cognitive impairment (VCI) の予後に関する前向きコホート研究でうつ症状の検討が行われている。229 例の VCI, 343 例の AD, 正常 125 例の検討で, うつ症状は, AD よりも VCI で頻度が高くかつ進行性であった。遂行機能障害の進行は, AD と VCI の両者に共通に認められた(エビデンスレベル 2c)<sup>7)</sup>。

皮質下型 VaD では AD よりも保続現象が頻繁に認められたとの報告がある。その内容にも差があり, AD における保続が意味記憶に関連しているのに対し, VaD においては運動や前頭葉機能に関連していた(エビデンスレベル 3b)<sup>8)</sup>。

せん妄については, 若年発症 AD や前頭側頭型認知症 frontotemporal dementia (FTD) に比べて, 高齢発症 AD や VaD でより起こりやすいとの研究がある(エビデンスレベル 3b)<sup>9)</sup>。

## 4) VaD のタイプ別の特徴

VaD のタイプにより認知症の精神症候に差があり, 多発性皮質梗塞による VaD ではまだら認知症を示す。strategic single infarct dementia は病変によって特異的な症状を示す。その一型である視床傍正中核梗塞(6 例), 視床前核梗塞(2 例)では, 認知症および重度の人格変化を生じた。超皮質性感覚・運動失語を視床出血(4 例)に認めた<sup>10)</sup>。ラクナ梗塞型や Binswanger 病では, 遂行機能障害を伴い皮質下認知症の症状を呈する。VaD のこれら神経心理学的脱落症状は病巣部位や病態生理の差による<sup>11)</sup>。

## 2. 神経症候

VaD では AD に比して, 四肢の筋力低下や腱反射の亢進等の神経症候が初期から認められやすい。歩行障害と尿失禁の早期からの出現も AD との鑑別に役立つ症候として, 診断基準に取り入れられている。

NINDS-AIREN の診断基準による VaD 706 例で神経症候 16 項目の有無を評価した研究がある。VaD では, 16 項目中 4.5(中間値)の神経症候を認めた。反射の非対称が最多

(49%)で、半盲が最も少なかった(10%)。小血管病変による認知症と関連したのは、構音障害、嚥下障害、小刻み歩行、筋固縮、寡動、半身の運動機能障害であった。梗塞病変による認知症と関連したのは、失語、半盲、半身の運動機能障害、半身の感覚障害、腱反射の左右差、片麻痺歩行であった。VaDでは、小血管病変は錐体外路徴候と関連し、大血管病変は感覚運動障害と失語と関連している(エビデンスレベル 3b)<sup>12)</sup>。

VaDでは自律神経症状スコア(排尿症状、便秘、起立性めまい)の頻度がADや健常者に比べて有意に高かった。また、自律神経症状は、身体的活動、うつ状態、QOLのすべての予後不良と関連していた<sup>13)</sup>。

## 文献

- 1) Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology*. 1999; 53(4): 670-678.
- 2) Voss SE, Bullock RA. Executive function: the core feature of dementia? *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2004; 18(2): 207-216.
- 3) Reed BR, Mungas DM, Kramer JH, et al. Profiles of neuropsychological impairment in autopsy-defined Alzheimer's disease and cerebrovascular disease. *Brain*. 2007; 130(Pt3): 731-739.
- 4) Kontiola P, Laaksonen R, Sulkava R, et al. Pattern of language impairment is different in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Brain Lang*. 1990; 38(3): 364-383.
- 5) Pérez Trullen JM, Modrego Pardo PJ. Comparative study of aprosody in Alzheimer's disease and in multi-infarct dementia. *Dementia*. 1996; 7(2): 59-62.
- 6) Sultzer DL, Levin HS, Mahler ME, et al. A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*. 1993; 150(12): 1806-1812.
- 7) 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.
- 8) Lamar M, Podell K, Carew TG, et al. Perseverative behavior in Alzheimer's disease and subcortical ischemic vascular dementia. *Neuropsychology*. 1997; 11(4): 523-534.
- 9) Robertsson B, Blennow K, Gottfries CG, et al. Delirium in dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1998; 13(1): 49-56.
- 10) Szirmai I, Vastagh I, Szombathelyi E, et al. Strategic infarcts of the thalamus in vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2002; 203-204: 91-97.
- 11) McPherson SE, Cummings JL. Neuropsychological aspects of vascular dementia. *Brain Cogn*. 1996; 31(2): 269-282.
- 12) Staekenborg SS, van der Flier WM, van Straaten EC, et al. Neurological signs in relation to type of cerebrovascular disease in vascular dementia. *Stroke*. 2008; 39(2): 317-322.
- 13) Allan L, McKeith I, Ballard C, et al. The prevalence of autonomic symptoms in dementia and their association with physical activity, activities of daily living and quality of life. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 22(3): 230-237.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2009 年 2 月 26 日)

"Vascular dementia" AND (Signs OR Symptoms OR SymPTomatology) = 2688 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

## CQ 6-4

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

## 推奨

いずれの脳卒中病型も認知症の原因となり、多様な画像所見を呈する。単一病変 strategic single infarct としては、後大脳動脈灌流域、角回周辺、視床、前大脳動脈灌流域(帯状回前部)の虚血性病変が含まれる。広範な皮質梗塞・出血も単一病変として認知症をきたし得る。

皮質や皮質下に多発する脳梗塞は、緩徐に進行する多発梗塞性認知症 multi-infarct dementia となる可能性がある。

多発性ラクナ梗塞、多発性微小脳出血、脳室周囲や深部白質病変等の小血管病変に伴う認知症すなわち皮質下性血管性認知症 subcortical vascular dementia や、主幹動脈の境界領域や脳室周囲白質の低灌流も認知症の原因となり得る(グレードC1)。

遺伝性の VaD である cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) は、広範な白質病変、ラクナ梗塞、微小脳出血、脳萎縮等を示すが、側頭極における白質病変が特徴的である(グレードB)。

## 背景・目的

VaD の臨床診断において、CT、MRI、SPECT あるいは PET 等による補助診断は有用な情報であり、VaD の画像所見の特徴を把握することは正確な臨床診断につながる。

## 解説・エビデンス

VaD は、脳血管障害を基盤とする認知機能障害の総称で、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血、低灌流等さまざまな脳卒中病型が原因となり得るために、VaD は多種多様な画像所見を呈する<sup>1)</sup>。診断基準に記載されている分類については CQ 6-2(256 頁)を参照して頂きたい。図 1 に NINDS-AIREN 診断基準<sup>2)</sup>における VaD 画像所見分類の概要を示す。すなわち、①皮質または皮質下に多発する脳梗塞は、緩徐に進行する多発梗塞性認知症となる可能性がある、②認知症をきたし得る単一病変としては、後大脳動脈灌流域、角回周辺、視床、前大脳動脈灌流域(帯状回前部)の虚血性病変等が含まれる、広範な皮質梗塞または出血も単一病変として認知症をきたし得る、③多発性ラクナ梗塞、多発性微小脳出血、および脳室周囲や深部白質病変等の小血管病変 small-vessel disease に伴う認知症は、皮質下性血管性認知症とも呼ばれる、④主幹動脈の高度狭窄病変や全身血圧の低下等により、主幹動脈の境界領域や脳室周囲白質に生じる虚血性病変等低灌流 hypoperfusion に起因する認知症も緩徐に進行する認知症の病態を呈する。さらに⑤脳出血により認知症を呈する病態 hemorrhagic dementia も含まれる。

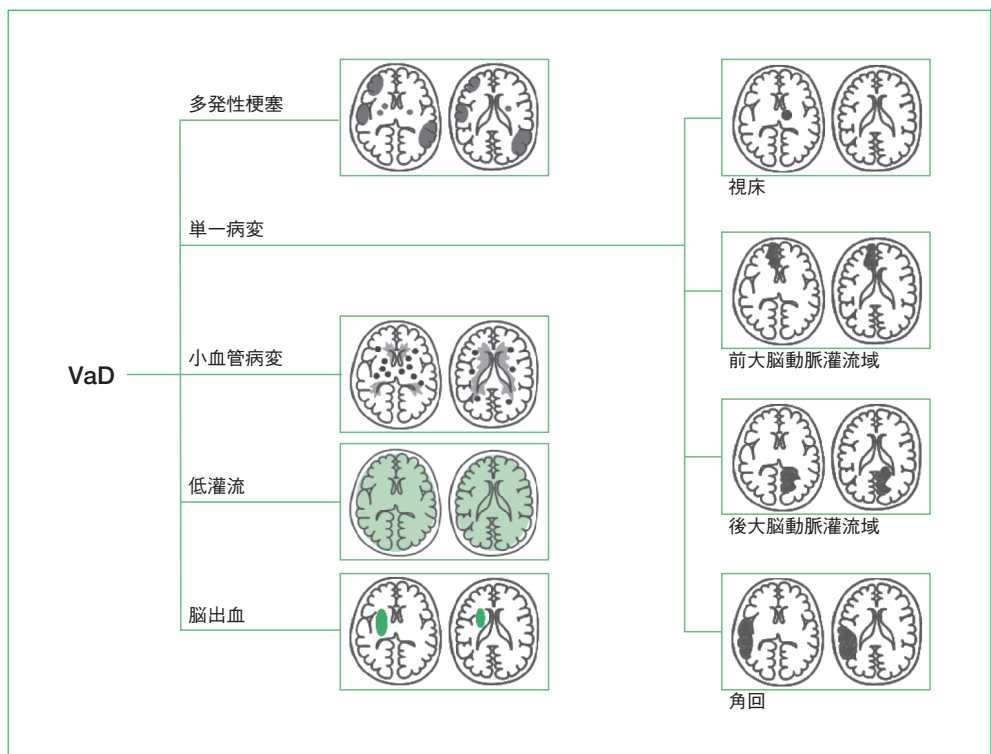


図1 NINDS-AIREN 診断基準における VaD 画像所見分類

[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.]

12例の単一梗塞によるVaDの検討<sup>3)</sup>では、左大脳半球病変が圧倒的に多く、5例は視床または視床下部病変、3例は視床や側頭葉内側面を含む後大脳動脈病変、2例が帯状回前部病変であった(エビデンスレベルⅣb)。

本邦における224例のVaDを対象とした検討<sup>4)</sup>では、CTおよびMRI所見の解析は、多発性ラクナ梗塞による認知症(Binswanger病を含む)が45.2%、大血管病変による多発梗塞性認知症が30.6%、認知症の成立に重要な部位の単発梗塞が10.3%、脳出血による認知症が6.6%、低灌流・低血圧による認知症が1.4%、その他が5.6%に分類され、多発性ラクナ梗塞が最も多く認められた。またSPECT所見の比較では、81.3%で前頭葉の低灌流が認められ、75.1%では側頭・頭頂葉の低灌流が認められた(エビデンスレベルⅢ)。

<sup>18</sup>F-FDG PET所見をボクセルごとの多変量解析によりVaDとAlzheimer病(AD)とを比較した検討<sup>5)</sup>では、深部灰白質核、小脳、一次運動野および感覚野、中側頭回、帯状回前部の低灌流はVaDに特徴的で、後部頭頂葉、楔前部、帯状回後部、前頭前野、海馬前部の低灌流はVaDとADに共通する低灌流部位であったと報告している(エビデンスレベルⅢ)。

脳血管反応性、すなわち炭酸ガス吸入に対する脳血流量の変化に注目した検討<sup>6)</sup>では、VaDは、ADと比較して、血管反応性が低下しており、脳循環予備能が疲弊していること

がPET 所見の特徴としている(エビデンスレベルⅣb)。

遺伝性 VaD である CADASIL は、広範な白質病変<sup>7)</sup>、ラクナ梗塞<sup>8)</sup>、微小脳出血<sup>9)</sup>、脳萎縮<sup>10)</sup>等の画像所見を呈する(エビデンスレベルⅢ)。欧米の検討では側頭葉(側頭極)、前頭葉(内側前頭極)および外包における白質病変が特徴とされている。日本人を対象とした研究では、前頭葉や外包における白質病変は虚血性白質病変でも認められ、側頭極の白質病変は CADASIL に高率に認められ、特徴とみなされている<sup>11,12)</sup>(エビデンスレベルⅢ)。病理学所見との比較では、CADASIL にみられる側頭極の白質病変は、血管周囲空の拡大とミエリンの変性を反映する所見と解釈されている<sup>13)</sup>(エビデンスレベルⅣb)。

## 文献

- 1) Guermazi A, Miaux Y, Rovira-Cañellas A, et al. Neuroradiological findings in vascular dementia. *Neuroradiology*. 2007; 49(1): 1-22.
- 2) 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.
- 3) Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 2004; 62(6): 912-919.
- 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) Kerrouche N, Herholz K, Mielke R, et al. <sup>18</sup>FDG PET in vascular dementia: differentiation from Alzheimer's disease using voxel-based multivariate analysis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006; 26(9): 1213-1221.
- 6) Nagata K, Maruya H, Yuya H, et al. Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia? *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 903: 252-261.
- 7) Liem MK, Lesnik Oberstein SA, Haan J, et al. MRI correlates of cognitive decline in CADASIL: a 7-year follow-up study. *Neurology*. 2009; 72(2): 143-148.
- 8) Liem MK, van der Grond J, Haan J, et al. Lacunar infarcts are the main correlate with cognitive dysfunction in CADASIL. *Stroke*. 2007; 38(3): 923-928.
- 9) Dichgans M, Holtmannspötter M, Herzog J, et al. Cerebral microbleeds in CADASIL: a gradient-echo magnetic resonance imaging and autopsy study. *Stroke*. 2002; 33(1): 67-71.
- 10) Jouvent E, Viswanathan A, Mangin JF, et al. Brain atrophy is related to lacunar lesions and tissue microstructural changes in CADASIL. *Stroke*. 2007; 38(6): 1786-1790.
- 11) 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.
- 12) 富本秀和, 大谷 良, 脇田英明, 他. 虚血性大脳白質病変の MRI 病変分布—CADASIL の白質病変との相違について. *脳神経*. 2005; 57(2): 125-130.
- 13) Yamamoto Y, Ihara M, Tham C, et al. Neuropathological correlates of temporal pole white matter hyperintensities in CADASIL. *Stroke*. 2009; 40(6): 2004-2011.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 10 日)

((("Dementia, Vascular/radiography" [MH] OR "Dementia, Vascular/radionuclide imaging" [MH] OR "Dementia, Vascular/ultrasonography" [MH])) AND ("Diagnostic Imaging" [MH] OR "Magnetic Resonance Imaging" [MH] OR "Positron-Emission Tomography" [MH] OR "Tomography, Emission-Computed, Single-Photon" [MH])) = 186 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 14 日)

(( (認知症-血管性/TH or 血管性認知症/AL or 血管性痴呆/AL) and (SH = 画像診断, X 線診断, 放射性核種

診断, 超音波診断)) or (((認知症-血管性/TH or 血管性認知症/AL or 血管性痴呆/AL) and (SH = 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断)) and ((画像診断/TH or 画像診断/AL) or (MRI/TH or MRI/AL) or (SPECT/TH or SPECT/AL) or (陽電子放射型断層撮影/TH or PET/AL)))) and (PT = 原著論文, 総説) = 39 件

## CQ 6-5

## 多発性脳梗塞で認知機能が低下してきたらどうするか

## 推奨

多発性脳梗塞における認知機能の低下は、① Alzheimer 病 (AD) を含む他のタイプの認知症の合併、② 脳梗塞を再発し認知機能が段階的に低下した血管性認知症 vascular dementia (VaD)、③ うつ気分等の精神症状を合併した場合が想定される。多発性脳梗塞患者で認知機能が低下した場合、画像診断から全身精査も含めて原因を検討し、それぞれの病態に即した治療計画を立てることが必要である (**グレート C1**)。

## 背景・目的

脳卒中の既往を有する患者では、健常者に比べ認知機能は低くなる<sup>1)</sup>。また無症候性脳梗塞も認知機能障害の危険因子となることが判明している<sup>2)</sup>。多発性脳梗塞は VaD の強い危険因子である。しかし AD でも脳梗塞が危険因子として指摘されているように、脳梗塞を有する認知症のすべてが VaD というわけではない (図 1)。

## 解説・エビデンス

多発性脳梗塞における認知機能の低下は、① AD を合併した場合、② 脳梗塞の再発や低灌流等の脳血管障害により認知機能が段階的に低下した場合、すなわち VaD、③ 脳卒中後うつ状態 post-stroke depression 等の精神症状を合併した場合等が想定される。

脳梗塞の既往がある場合、認知症を発症する危険は健常者に比べ約 2 倍と有意に高い。その内訳は VaD が約半数と多いが脳血管障害を伴う Alzheimer 病 (AD with CVD)、混合型認知症も含まれる<sup>1)</sup>ため、脳卒中既往のある患者が認知症を発症しても安易に VaD と診

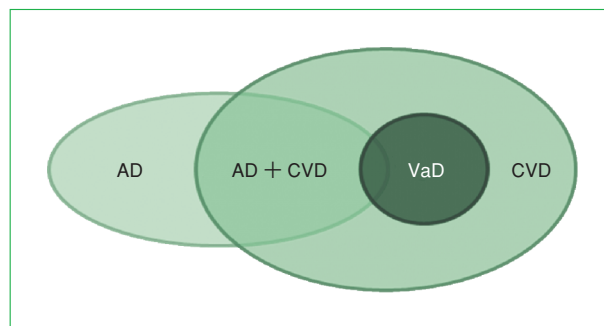


図 1 AD と CVD を有する場合の診断基準の概念

AD = Alzheimer 病, CVD = 脳血管障害 cerebrovascular disease,  
VaD = 血管性認知症 vascular dementia

断することはできない(エビデンスレベルⅠ)。

脳卒中患者ではうつ症状の出現も多い。202例の脳卒中患者を対象とした前向き研究では、発症6か月の時点で43%、1年後に36%、2年後に24%、3年後に18%がうつ症状を呈し、発症6か月後の時点で、うつ症状を呈した症例の48%が認知症と診断されたのに対して、うつ気分のない脳卒中症例で認知症と診断されたのは23%に留まった<sup>3)</sup>。脳卒中の病巣の大きさや局在で補正しても、脳卒中後にうつ気分を訴える群は、うつ気分のない群よりも認知機能が低く<sup>4,5)</sup>、発症1年後の認知機能とうつ気分が相関することが示され<sup>6,7)</sup>、脳卒中患者ではうつ気分と認知機能が密接な関係にあることが示唆されている<sup>1,8)</sup>。さらに、抗うつ薬の投与によりうつ気分のみならず認知機能も改善する可能性が報告されている<sup>9)</sup>(エビデンスレベルⅢ)。

転倒や抗血栓薬の内服は慢性硬膜下血腫の発症危険因子でもあり<sup>9)</sup>、脳梗塞既往患者では特に注目して鑑別する必要がある。

脳卒中既往を有する患者が認知機能障害を合併した場合、認知症初診患者と同様に画像検査だけでなく、全身精査、脳血流検査等により他のタイプの認知症との鑑別を行い<sup>10)</sup>(エビデンスレベルⅤ)、それぞれの病型に従った治療計画を策定することが望ましい。

VaDの予知因子である前頭葉機能低下、パーキンソニズム<sup>11)</sup>、SPECTでの境界域の血流低下、MRAや動脈エコーでの主幹動脈狭窄は低灌流性VaDの予知因子であり、多発脳梗塞患者でこのような所見がみられた場合には注意して経過を追う必要がある。

## 文献

- 1) Ivan CS, Seshadri S, Beiser A, et al. Dementia after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 2004; 35(6): 1264-1268.
- 2) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003; 348(13): 1215-1222.
- 3) Verdelho A, Hénon H, Lebert F, et al. Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia: a three-year follow-up study. *Neurology*. 2004; 62(6): 905-911.
- 4) Robinson RG, Bolla-Wilson K, Kaplan E, et al. Depression influences intellectual impairment in stroke patients. *Br J Psychiatry*. 1986; 148: 541-547.
- 5) Bolla-Wilson K, Robinson RG, Starkstein SE, et al. Lateralization of dementia of depression in stroke patients. *Am J Psychiatry*. 1989; 146(5): 627-634.
- 6) Kauhanen M, Korpelainen JT, Hiltunen P, et al. Poststroke depression correlates with cognitive impairment and neurological deficits. *Stroke*. 1999; 30(9): 1875-1880.
- 7) Kase CS, Wolf PA, Kelly-Hayes M, et al. Intellectual decline after stroke: the Framingham Study. *Stroke*. 1998; 29(4): 805-812.
- 8) Kimura M, Robinson RG, Kosier JT. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression: a double-blind treatment trial. *Stroke*. 2000; 31(7): 1482-1486.
- 9) Baechli H, Nordmann A, Bucher HC, et al. Demographics and prevalent risk factors of chronic subdural haematoma: results of a large single-center cohort study. *Neurosurg Rev*. 2004; 27(4): 263-266.
- 10) 宇高不可思, 織田雅也. 脳血管性認知症. 日本認知症学会編. 認知症テキストブック. 東京: 中外医学社; 2008: 252-263.
- 11) Meyer JS, Xu G, Thornby J, et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke*. 2002; 33(8): 1981-1985.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 15 日)

(((((("multiple cerebral infarction" OR "multiple cerebral infarctions" OR "multiple cerebral infarcts")) OR ("Cerebral Infarction" [MH] OR "Infarction, Middle Cerebral Artery" [MH] OR "cerebral infarction" OR "brain infarction" AND multiple)) OR (lacunar))) AND ("cognitive impairment" OR "cognitive impairments" OR "Cognition" [MH] OR "Cognition Disorders" [MH] OR "Neurobehavioral Manifestations" [MH] OR Symptoms, cognitive[ALL]))) AND (("Therapeutics" [MH] OR "therapy" [SH]) OR "treatment" OR "treatments" OR "therapy" OR "therapies" OR "therapeutic" OR "therapeutics")) = 89 件  
 医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

## CQ 6-6

## 血管性認知症 vascular dementia (VaD) と Alzheimer 病 (AD) の合併は

## 推奨

(1) AD が脳血管障害と共通の危険因子を有することや、病理学的にも両者が共存する病態が多く認められることから、「脳血管障害を有する AD (AD with CVD)」あるいは「混合型認知症 mixed dementia」という概念もあり、脳血管障害を有する認知症がすべて VaD ではない(**グレード B**)。

(2) 脳梗塞が AD の病理所見に対する促進因子ではないが、軽度認知障害 mild cognitive impairment (MCI) の高齢者では新たに起こる脳卒中が臨床像を修飾する可能性が示され、血管因子の管理は認知機能に対し保護的に働くと考えられる(**グレード C1**)。

## 背景・目的

VaD は認知症のなかで AD と両極に存在すると認識されてきた。脳血管障害の既往がある場合や、画像診断で脳血管障害が検出される場合には自動的に VaD とみなされ、VaD が過大に診断される傾向にあった(図 1 の a)。しかし、臨床病態の解析から、AD が脳血管障害と共通の危険因子を有することや、病理学的にも、特に高齢者では AD の病理所見と脳血管障害が重なる病態が多く認められることから、VaD の疾病概念に変化が生じている<sup>1)</sup>。最近では、「脳血管障害を有する AD」あるいは「混合型認知症」という概念も広く受け入れられている(図 1 の b)<sup>2,3)</sup>。

## 解説・エビデンス

1,500 例の認知症剖検報告のレビュー<sup>5)</sup>では、病理診断として純粋な AD が 41.5~52%、非典型的な AD が 7%、脳血管障害を伴う AD が 16~20%、Lewy 小体を有する AD が

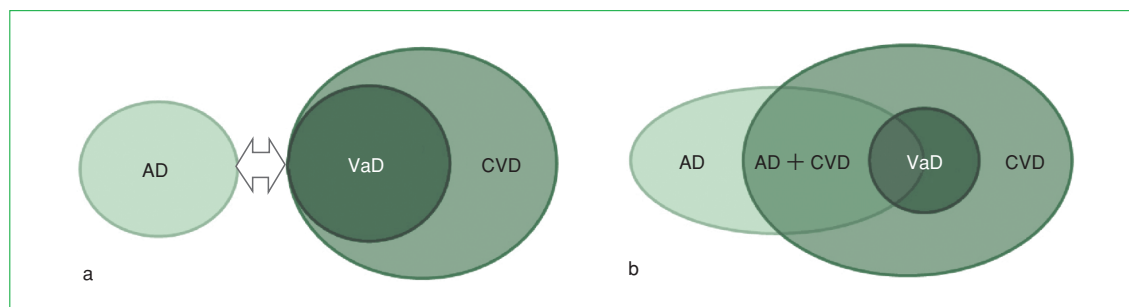


図1 ADとCVDを有する場合の診断基準の概念

AD = Alzheimer 病, CVD = 脳血管障害 cerebrovascular disease, VaD = 血管性認知症 vascular dementia

9%, 混合型認知症が2.4~4.6%, そして純粋な VaD は2.0~11%であった(エビデンスレベルIVb)。本邦の認知症患者剖検例に基づく報告<sup>6)</sup>でも AD の76.9%に脳血管障害病理が含まれており, 混合型認知症に関するメタ解析<sup>14)</sup>でも高齢者ほど AD と VaD の病変を併存しやすいことが明らかにされている(エビデンスレベルⅢ)。このように AD の病理と脳血管病変は合併していることが多いことから, AD と VaD の病理学的な境界が厳密に定め難いことが指摘されている(図2)<sup>7)</sup>。

Nun Study<sup>9)</sup>は米国の76~100歳の修道尼を対象として, 生前の認知機能と剖検所見を比較した前向き疫学研究で, 病理学的に AD と診断された症例のなかでも, 梗塞巣を有しない群の Mini-Mental State Examination (MMSE) の平均得点が15点であったのに対して, 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 AD の臨床像には脳梗塞が関わっていることが示唆された。さらに基底核, 視床, 白質にラクナ梗塞を有する場合は血管障害を有しない群に比べ認知症を発症する確率が20.7倍も高かったことから, ラクナ梗塞が AD の臨床像を修飾する可能性が論じられている(エビデンスレベルIVb)。その後も AD の発症には脳血管病変が大きく関わっていることが報告され<sup>4,5)</sup>, AD の血管因子が論じられるようになった。

認知機能が正常な70歳以上の高齢者を対象に10年間追跡した米国の前向き臨床研究<sup>11)</sup>では, 観察期間中に脳卒中を起こした症例群は, 脳卒中発作のなかった症例群と比較して認知症を呈するリスクが5.5倍高くなり, さらに MCI の症例では脳卒中後に AD に移行(転換)する確率が12.4倍高かった。すなわち, 高齢者では脳卒中は MCI から AD に移行する危険因子となることが明らかにされた。一方, MCI 例を対象とした前向き研究では, 観察開始以前に存在した脳血管障害は, その後の認知機能低下には結びつかないことが示されており<sup>12,13)</sup>, MCI の高齢者では新たに起こる脳卒中が臨床像を修飾する可能性が示唆される(エビデンスレベルⅢ)。

さらに, 日系米国人男性を対象とした前向き疫学研究<sup>10)</sup>においても, 病理学所見において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倍以上に増加することが示された。すなわち, 脳梗塞は認知症の臨床像の発現に対して独立した寄与因子とみなされる。しかしながら, 脳梗塞の存在は, AD の病理所見の程度とは必ずしも相関せず, AD の病理所見に対する促進因子になるという証拠はない(エビデンスレベル

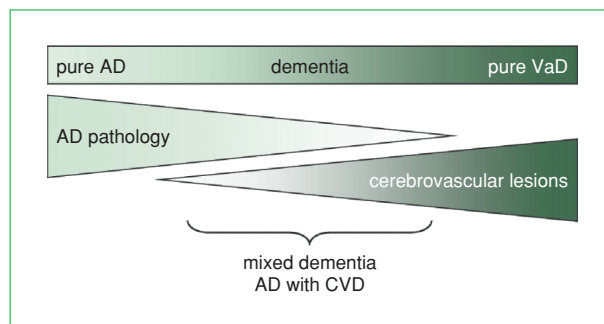


図2 AP と VaD の危険因子の関係

IVb). 以上のように高齢発症の AD では、脳血管障害は臨床像の発現に関与しており、脳卒中の予防、すなわち血管性危険因子の管理が認知症の発症を左右する可能性も示唆されている。

## 文献

- 1) Kalaria R. Similarities between Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Sci.* 2002; 203-204: 29-34.
- 2) Korczyn AD. Mixed dementia—the most common cause of dementia. *Ann N Y Acad Sci.* 2002; 977: 129-134.
- 3) 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.
- 4) Skoog I, Kalaria RN, Breteler MM. Vascular factors and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999; 13(Suppl 3): S106-114.
- 5) Jellinger KA, Attems J. Neuropathological evaluation of mixed dementia. *J Neurol Sci.* 2007; 257(1-2): 80-87.
- 6) 村山繁雄. アルツハイマー型痴呆と血管性痴呆の境界と相同性をどうとらえるか：病理学の観点から. *老年精医誌.* 2003; 14(Suppl 1): 54-60.
- 7) Neuropathology Group. Medical Research Council Cognitive Function and Aging Study. Pathological correlates of late-onset dementia in a multicentre, community-based population in England and Wales. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study (MRC CFAS). *Lancet.* 2001; 357(9251): 169-175.
- 8) de la Torre JC. Alzheimer disease as a vascular disorder: nosological evidence. *Stroke.* 2002; 33(4): 1152-1162.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) Gamaldo A, Moghekar A, Kilada S, et al. Effect of a clinical stroke on the risk of dementia in a prospective cohort. *Neurology.* 2006; 67(8): 1363-1369.
- 12) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, et al. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med.* 2003; 348(13): 1215-1222.
- 13) DeCarli C, Mungas D, Harvey D, et al. Memory impairment, but not cerebrovascular disease, predicts progression of MCI to dementia. *Neurology.* 2004; 63(2): 220-227.
- 14) Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA.* 2004; 292(23): 2901-2908.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 9 日)

((("Dementia, Vascular/complications" [MH]))AND("Alzheimer Disease/complications" [MH]))OR  
((((("alzheimer disease" OR "alzheimer diseases"))AND("mixed dementia" OR "mixed dementias" OR  
"vascular factor" OR "vascular factors"))AND(((("vascular dementia" [TI]))OR("Dementia, Vascular/  
complications" [MH]))))= 137 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 8 日)

((混合型認知症/AL or 混合性認知症/AL)or((((Alzheimer 病/TH or アルツハイマー病/AL)and(血管性  
因子/AL)or((認知症-血管性/TH or 血管性認知症/AL or 血管性痴呆/AL)and(Alzheimer 病/TH or アル  
ツハイマー病/AL)))and(SH = 合併症))or(#7 and #9)))and(PT = 症例報告除く, 会議録除く) = 163 件

## CQ 6-7

## 血管性認知症 vascular dementia (VaD) の自然経過と予後は

## 推奨

脳血管障害を基盤とする VaD では、脳卒中発症後に認知症を呈する脳卒中後認知症 post-stroke dementia や脳卒中を起こすたびに段階的に症状が進行することが特徴的である。しかし、緩徐進行性で変性性認知症との鑑別が困難な場合もある。

VaD 患者の生命予後は非認知症者に比べ有意に短い。また、Alzheimer 病 (AD) 患者と比較しても VaD 患者の生命予後が短いとする報告も多いが、科学的根拠は十分ではない。VaD の予後を悪化させる原因としては、栄養障害、呼吸器疾患の合併、機能障害、抗血栓薬の未服用等が指摘されている (グレードなし)。

## 背景・目的

AD は緩徐進行性の経過をたどることが臨床的特徴とされるのに対して、脳血管障害を基盤とする VaD では脳卒中発作後に認知症を生じたり、脳卒中を起こすたびに段階的に進行することが特徴として対比して論じられることが多い。VaD では一般的に、同年代の非認知症者よりも生命予後は短くなると考えられている。AD が呼吸器疾患等による死亡が多いのに対し、VaD では心疾患や脳血管疾患等全身の動脈硬化に起因する死因が多くなるのが特徴的である。脳卒中の再発、肺炎等の全身合併症、転倒等によって生命予後が影響される可能性が高い。

## 解説・エビデンス

NINDS-AIREN の診断基準では、VaD の診断は、認知症があり、脳血管障害が臨床像と画像診断から裏付けられ、さらに両者の時間的関連性が証明できることが診断の条件となっている<sup>1)</sup>。脳卒中後に出現する認知症は、脳卒中発症から認知症が現れるまでの時間経過は3か月以内とされている(図1のa~c)。角回、後大脳動脈領域、前大脳動脈領域、視床等の認知症の成立に重要な部位の単発梗塞 strategic single infarct の場合は、脳卒中後認知症に当てはまる。また脳卒中を何度か繰り返すうちに認知機能変動し段階的に低下する場合も VaD の典型的な経過と考えられている(図1のd)。しかしながら、脳卒中を契機に認知症の存在が明らかになる場合でも、脳卒中発症以前から認知機能が低下しているときには、脳卒中前認知症 pre-stroke dementia と呼ばれるが、AD に脳血管障害を合併したと解釈すべきである(図1のe)。また、脳卒中イベントは経験せず、画像上のみで無症候性脳血管障害が捉えられる場合も、積極的に VaD と診断すべきではない(図1のf)。

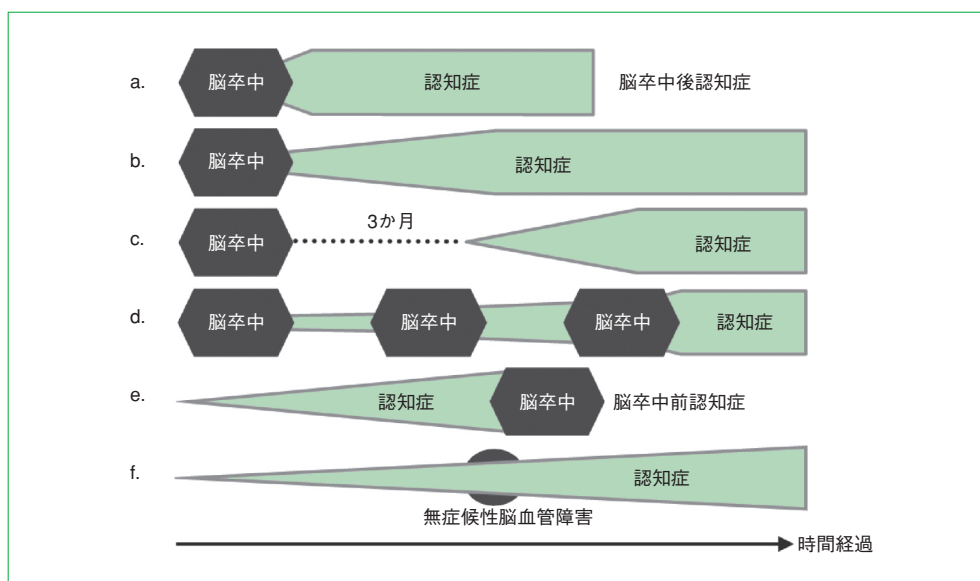


図1 脳卒中から認知症に進行する過程

血管性軽度認知障害 vascular mild cognitive impairment (vascular MCI) が、AD のように VaD に進展するか否かを検討した研究では、多発梗塞性認知症や単発梗塞では 2/3 が MCI を経ずに VaD を呈したのに対し、皮質下 VaD では 2/3 が MCI を経て緩徐に認知機能障害が進行した<sup>2)</sup>。認知症に移行した MCI は、MCI の時期に記憶障害を呈していることが多かった(エビデンスレベル IVb)。

VaD、認知症には至らない血管性認知障害、および脳血管障害を有する AD を包含する広義の血管性認知障害 vascular cognitive impairment (VCI) 229 人、AD 343 人、および認知機能正常者 125 人を 30 か月追跡した前向き研究では、認知障害が進行する確率は認知機能正常者で 20~40%、広義の VCI で 50~65%、AD で 50~80% と、広義の VCI と AD での有意差はないものの認知機能正常者と比べると進行する割合ははるかに高かった<sup>3)</sup>。広義の VCI では他 2 群と比べ感情障害(うつ気分)の出現が有意に多かったが、実行機能障害は広義の VCI 15%、AD 11% で有意ではなかった(エビデンスレベル IVb)。

多発梗塞性認知症についてのメタ解析によれば、症状の階段状進行は AD と比較して多発梗塞性認知症でオッズ比 6.06 と有意に高かった<sup>4)</sup>が、VaD のすべてがこうした特徴を有するわけではなく、皮質下性認知症では特に緩徐進行の経過をたどることもある(エビデンスレベル III)。

224 例の日本人の VaD を対象とした検討では、臨床経過は、VaD に特徴的とされる段階的進行を示した症例は 45.0% で、緩徐進行性の経過をたどった症例は 29.4%、突発完成型の経過を示した症例が 14.2% であった<sup>5)</sup>(エビデンスレベル IVb)。

VaD の生命予後に関しては、これまでの VaD の診断基準の変遷による影響もあり一定の報告はないが、同年代の非認知症者よりも生命予後が短いということでは共通している<sup>6)</sup>。AD と比較して VaD の生命予後が短いという報告<sup>7-11)</sup>が多いが、反対に病型による

生命予後の差はないという報告<sup>6,12,13)</sup>もある(エビデンスレベルⅣb)。

久山町研究の報告では、65歳以上の高齢者828人の追跡調査で、10年生存率は認知症者で13.6%、健常者で29.3%と認知症者で有意に低かった<sup>6)</sup>が、ADとVaDの間では有意差はなかった(エビデンスレベルⅢ)。浦上らの調査でも、5年後の死亡率についてADが79%、VaDが72%でほとんど差がなかった<sup>15)</sup>。植木らの外来患者における追跡調査では、発病からの生存期間は、ADが $5.4 \pm 2.3$ 年、VaDが $4.4 \pm 3.0$ 年とVaDで有意に短かった。75%生存期間はVaDが短いのに対し50%生存期間はVaDとADで有意差がなかった<sup>9)</sup>。すなわち、発症早期にはVaDの死亡率が高いが、長期予後には差が少なくなる可能性が示唆されている(エビデンスレベルⅣb)。

生命予後に影響を及ぼす要因としては、栄養障害<sup>16)</sup>、低蛋白血症<sup>9)</sup>、呼吸器疾患の合併<sup>17)</sup>、起居動作の障害<sup>17)</sup>、幻覚・妄想の出現<sup>18)</sup>、高度機能障害<sup>8)</sup>、抗血栓薬の未服用、拡張期血圧の低値<sup>19)</sup>、発症から受診までの遅れ<sup>13)</sup>等の要因が指摘されている(エビデンスレベルⅣb)。

降圧薬の使用<sup>14)</sup>や、降圧薬による過度の降圧<sup>20)</sup>がVaDの生命予後に悪影響を与えるという報告もあるが、大規模臨床試験の結果<sup>19)</sup>から、脳卒中患者に対して降圧薬を投与して血圧を厳格に管理することで再発を予防し、認知機能を改善させるという見方が広く受け入れられている。ADについても壮年期の厳格な降圧は予防的に働くと解釈されており、血圧管理と認知症の予後に関しては、必ずしも単純な図式は当てはまらず、患者の年齢やその他の合併症等を考慮した治療計画が必要と考えられる(エビデンスレベルⅣb)。

VaDの死因としては、ADと同様に呼吸器疾患が最も多いが、VaDに特徴的な死因として心疾患や脳血管障害が報告されている<sup>9,15)</sup>(エビデンスレベルⅣb)。

VaDの機能予後については、ADと比較して悪いという報告<sup>13)</sup>もあり、有意な差はないとする報告<sup>3)</sup>もあり、さらに血管病変を有すると機能予後が悪いとする報告<sup>11)</sup>もあり、一定した結論は導かれていない<sup>10)</sup>。機能予後に影響する要因としては、発症時の認知機能レベル<sup>19,21)</sup>、機能レベル<sup>19,21,22)</sup>、年齢<sup>21)</sup>、多剤内服<sup>22)</sup>、低血圧<sup>20,22)</sup>、心房細動<sup>23)</sup>、葉酸低値<sup>23)</sup>、新たな血管イベント<sup>19,21)</sup>等の報告がある(エビデンスレベルⅣb)。

もの忘れ外来通院中のAD 663例、純粋なVaD 141例、脳血管障害を伴うAD 166例について自然経過を解析した前向き研究<sup>13)</sup>では、脳血管障害を伴うADは、純粋なVaDやADと比較して発症年齢が高齢であった。認知機能の低下率はVaDで最も遅く、ADが最も早かった。死亡率は、ADとVaDでは有意差がなく、脳血管障害を伴うADで低かった。さらに、発症から受診までが早いほど長期生存する傾向が示された(エビデンスレベルⅢ)。

## 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) Meyer JS, Xu G, Thornby J, et al. Is mild cognitive impairment prodromal for vascular dementia like Alzheimer's disease? *Stroke*. 2002; 33(8): 1981-1985.
- 3) 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.

- 4) Moroney JT, Bagiella E, Desmond DW, et al. Meta-analysis of the Hachinski Ischemic Score in pathologically verified dementias. *Neurology*. 1997; 49(4): 1096-1105.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Østbye T, Hill G, Steenhuis R. Mortality in elderly Canadians with and without dementia: a 5-year follow-up. *Neurology*. 1999; 53(3): 521-526.
- 8) 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.
- 9) 植木昭紀, 真城英孝, 中島貴也, 他. アルツハイマー型老年痴呆および血管性痴呆の生命予後に関連する要因の検討: 老人性痴呆疾患センターでの追跡調査から. *日老医会誌*. 1999; 36(5): 358-364.
- 10) Chui H, Gonthier R. Natural history of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999; 13(Suppl 3): S124-130.
- 11) Frisoni GB, Galluzzi S, Bresciani L, et al. Mild cognitive impairment with subcortical vascular features: clinical characteristics and outcome. *J Neurol*. 2002; 249(10): 1423-1432.
- 12) Rockwood K, Wentzel C, Hachinski V, et al. Prevalence and outcomes of vascular cognitive impairment. Vascular Cognitive Impairment Investigators of the Canadian Study of Health and Aging. *Neurology*. 2000; 54(2): 447-451.
- 13) Bruandet A, Richard F, Bombois S, et al. Alzheimer disease with cerebrovascular disease and vascular dementia: clinical features and course compared with Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009; 80(2): 133-139.
- 14) 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.
- 15) 浦上克哉, 深田倍行, 井俊雅之, 他. 老年痴呆の 5 年後の予後調査. *臨床神経*. 1988; 28(1): 21-23.
- 16) Faxén-Irving G, Basun H, Cederholm T. Nutritional and cognitive relationships and long-term mortality in patients with various dementia disorders. *Age Ageing*. 2005; 34(2): 136-141.
- 17) 坂本 誠. アルツハイマー型痴呆と脳血管性痴呆の 1 年後の予後に関係する要因の検討. *老年精医誌*. 1993; 4(10): 1171-1176.
- 18) 須貝佑一. アルツハイマー型および脳血管性痴呆患者の生命予後と死因. *日本医事新報*. 1991; 3513: 13-16.
- 19) Aharon-Peretz J, Daskovski E, Mashiach T, et al. Natural history of dementia associated with lacunar infarctions. *J Neurol Sci*. 2002; 203-204: 53-55.
- 20) Meyer JS, Judd BW, Tawaklna T, et al. Improved cognition after control of risk factors for multi-infarct dementia. *JAMA*. 1986; 256(16): 2203-2209.
- 21) Aharon-Peretz J, Daskovski E, Mashiach T, et al. Progression of dementia associated with lacunar infarctions. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003; 16(2): 71-77.
- 22) del Ser T, Barba R, Morin MM, et al. Evolution of cognitive impairment after stroke and risk factors for delayed progression. *Stroke*. 2005; 36(12): 2670-2675.
- 23) Ravaglia G, Forti P, Maioli F, et al. Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 21(1): 51-58.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 10 日)

("vascular dementia" [TI] OR "Dementia, Vascular" [MH]) AND (prognosis OR course) AND ("Cohort Studies" [MH] OR Cohort) = 80 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 16 日)

(認知症-血管性/TH or 血管性認知症/AL or 血管性痴呆/AL) and (SH = 予後) or ((認知症-血管性/TH or 血管性認知症/AL or 血管性痴呆/AL) and (予後/TH or 予後/AL or 自然経過/AL)) = 82 件

## CQ 6-8

## 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

## 推奨

VaD では、脳卒中後遺症として運動麻痺や構音障害、嚥下障害、仮性球麻痺等の神経脱落症状を示す症例が多く、歩行障害も高率に認められる。また全身の血管障害として虚血性心疾患や閉塞性動脈硬化症を合併することがある。血管性危険因子として、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動、うつ血性心不全といった基礎疾患にも注意が必要となる(グレードなし)。

## 背景・目的

VaD は、脳血管障害を基盤とすることから高血圧等の血管性危険因子を有し、脳卒中後遺症として神経脱落症状を呈することが臨床的な特徴と考えられている。神経脱落症状の存在は、Alzheimer 病(AD)との鑑別診断等において重要な意味を有する。

## 解説・エビデンス

現在最も広く使われている NINDS-AIREN の診断基準<sup>1)</sup>では、認知症があり、脳血管障害が臨床像と画像診断から裏付けられ、さらに両者の時間的関連性が証明できるという条件が示されている。病早期からの歩行障害、歩行が不安定で頻回の転倒、病早期からの排尿障害、仮性球麻痺、人格障害、意欲低下、うつ症状、情動失禁等は、VaD に特異的な症候と記載されている。これに対して、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。

AD との比較から、VaD ではうつ気分を合併する割合が有意に高く、うつ気分が悪化する可能性も高いと考えられている<sup>2,3)</sup>。脳卒中罹患後にうつ気分を呈する状態は、脳卒中後うつ状態 post-stroke depression として注目されている(エビデンスレベルⅢ)。

VaD では、AD と比較して、神経脱落症状等の身体的機能障害を伴うことが多く、個々の症例に適した積極的なリハビリテーションも考慮されるべきである<sup>4)</sup>(エビデンスレベルⅢ)。

224 例の日本人 VaD 患者を対象とした多施設共同研究<sup>5)</sup>では、危険因子に関しては、高血圧は 71.4%、糖尿病が 29.9%、脂質異常症が 19.6%、心房細動が 13.3%に認められた。Hachinski スコアは 2 点から 16 点まで分布しており、9 点にピークがあり、平均値は  $9.2 \pm 2.9$  であった。片麻痺や感覚障害等の神経脱落症状は 83.4%に認められた。神経脱落症状の内訳は、運動麻痺が 56.2%、構音障害が 51.3%で、この両者の約半数に認められた。次

に、37.9%では深部腱反射が亢進、37.0%で病的反射が陽性、30.8%に偽性球麻痺が認められ、27.3%に嚥下障害、22.3%に感覚障害、8.9%で半側空間無視が認められた。歩行障害を示す症例が大半を占め、片麻痺性歩行を呈した症例が32.9%と全体の3割を占めた。正常の歩行状態は26.5%に留まり、小刻み歩行が24.2%、幅広歩行が11%で、VaDは歩行障害との結びつきが強いことが明らかになった。また、歩行状態は、53%では自立歩行が可能であったが、20.5%は車椅子の状態、杖歩行が11.9%、介助歩行が同じく11.9%であった(エビデンスレベルⅢ)。主治医の最終診断として「純粋なVaD」は58.4%であったが、「ADの合併を否定できない」が30.1%あったことから、「純粋なVaD」の診断を目的変数として多重回帰分析を行った結果、「純粋なVaD」の診断に関与する因子として、①神経脱落症状の有無、②感覚障害の有無、③段階的進行の臨床経過が統計学的に有意に関与することが明らかになった(エビデンスレベルⅢ)。

## 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) Legg L, Langhorne P; Outpatient Service Trialists. Rehabilitation therapy services for stroke patients living at home: systematic review of randomised trials. *Lancet*. 2004; 363(9406): 352-356.
- 5) 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.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 10 日)

((((((("vascular dementia" [TI] AND 1983[PDAT] : 1989[PDAT])) AND (comorbidity OR complication))) OR ("Dementia, Vascular/complications" [MH])) AND Review[PT])) OR ("Dementia, Vascular/complications" [MAJR])) OR ("Dementia, Vascular" [MAJR] AND comorbidity) = 267 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

## CQ 6-9

## 血管性認知症 vascular dementia (VaD) と虚血性大脳白質病変の関連はあるか

## 推奨

虚血性大脳白質病変では血管性危険因子が存在し、その成因に慢性脳循環不全が関与する。進行した白質病変は認知機能障害の責任病変であるが、白質病変そのものは Alzheimer 病 (AD) 等他の疾患でも認められ疾患特異性はない(グレードなし)。

## 背景・目的

虚血性大脳白質病変は VaD で高頻度に認められるが、高度の虚血性大脳白質病変があっても認知機能障害を認めないことがある。虚血性大脳白質病変と認知症発症の関連を明らかにする。

## 解説・エビデンス

虚血性大脳白質病変が血管病変である点は血管性危険因子との相関から支持されている。アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬ペリンドプリルの脳梗塞二次予防効果を調べた PROGRESS 試験の MRI サブスタディで、降圧治療による白質病変進展抑制は 36 か月間の観察で 43% であった(エビデンスレベル 1b)<sup>1)</sup>。白質病変の進展に影響する危険因子を 3 年間前向きに解析したロッテルダム研究の成績では、高齢、女性、喫煙、高血圧、エントリー時の白質病変の重症度が危険因子であり、白質病変の進行は認知機能の低下と関連していた(エビデンスレベル 1b)<sup>2)</sup>。血圧日内変動との関連では、non-dipper は白質病変の危険度が有意に高かった(エビデンスレベル 3b)<sup>3)</sup>。一過性脳虚血発作 transient ischemic attack (TIA)、脳卒中患者の *ApoE* 多型を横断的に調べた成績では、*ApoE2* 遺伝子型で中等度以上の白質病変を持つ頻度が有意に高かった(エビデンスレベル 3b)<sup>4,5)</sup>。

一方、虚血性大脳白質病変では脳循環の異常が高率に認められる点も血管性病変であることを支持する。虚血性大脳白質病変の脳循環代謝を調べた PET 研究では、無症候の白質病変では脳血流が低下し、認知症の発症と関連して酸素代謝率も低下した(エビデンスレベル 3b)<sup>6)</sup>。また、認知機能正常者 224 人を 5.8 年追跡した結果では、白質病変・脳血流の低下が認知機能低下の危険因子となっていた(エビデンスレベル 2b)<sup>7)</sup>。さらに直接的な証拠として、優性遺伝性に小血管病変をきたす疾患である CADASIL で、虚血性大脳白質病変は高率に認められることが挙げられる(エビデンスレベル 3b)<sup>8,9)</sup>。

一方、白質病変はすべてが脳血管障害と関連するわけではなく、AD 等の変性性認知症でも認められる。脳血管障害に伴う白質病変と AD に伴うものでは、分布や頻度に相違がある。AD、VaD など 193 人の認知症者を追跡した成績では、脳梗塞、白質病変は VaD で

高率に分布していた(エビデンスレベル 2b)<sup>10)</sup>。また、脳室周囲白質病変は VaD, AD のいずれにおいても存在したが、深部白質病変は VaD の全例で認められるのに対して、AD では約半数に留まった(エビデンスレベル 3b)<sup>11)</sup>。白質病変は前頭葉に優位であるが、その分布にかかわらず実行機能障害と関連している(エビデンスレベル 2b)<sup>12)</sup>。

虚血性大脳白質病変は認知機能障害、うつ症状、不安等の症状と関連づけられる。知的緩慢は AD に比較して VaD に目立つ所見であるが、虚血性大脳白質病変は基礎疾患と独立して知的緩慢と相関する(エビデンスレベル 3b)<sup>13)</sup>。虚血性大脳白質病変とラクナ梗塞は独立した認知機能低下の責任病変であるが(エビデンスレベル 1b)<sup>14)</sup>、特に虚血性大脳白質病変は前頭葉を中心とした認知機能障害に関与し、言語性記憶の障害が軽い(エビデンスレベル 2b, 3a)<sup>15)</sup>。糖代謝と神経症状の関連を調べた PET 研究では、虚血性白質障害の程度は認知機能障害やうつ症状、不安等の精神症状と相関し、その原因として皮質機能の低下が示唆されている(エビデンスレベル 3b)<sup>16)</sup>。白質障害は脳萎縮、認知機能障害の程度と相関し、脳萎縮が白質障害における直接の原因になっていることが示されている(エビデンスレベル 1b)<sup>17)</sup>。

## 文献

- 1) 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.
- 2) van Dijk EJ, Prins ND, Vrooman HA, et al. Progression of cerebral small vessel disease in relation to risk factors and cognitive consequences. Rotterdam Scan study. *Stroke*. 2008; 39(10): 2712-2719.
- 3) Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, et al. The relationship between 24-hour blood pressure readings, subcortical ischemic lesions and vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2005; 19(5): 302-308.
- 4) Hirono N, Yasuda M, Tanimukai S, et al. Effect of the apolipoprotein E epsilon4 allele on white matter hyperintensities in dementia. *Stroke*. 2000; 31(6): 1263-1268.
- 5) Lemmens R, Görner A, Schrooten M, et al. Association of apolipoprotein E epsilon2 with white matter disease but not with microbleeds. *Stroke*. 2007; 38(4): 1185-1188.
- 6) Yao H, Sadoshima S, Ibayashi S, et al. Leukoaraiosis and dementia in hypertensive patients. *Stroke*. 1992; 23(11): 1673-1677.
- 7) Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, et al. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiol Aging*. 2000; 21(2): 161-169.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Erkinjuntti T. Differential diagnosis between Alzheimer's disease and vascular dementia: evaluation of common clinical methods. *Acta Neurol Scand*. 1987; 76(6): 433-442.
- 11) Bowen BC, Barker WW, Loewenstein DA, et al. MR signal abnormalities in memory disorder and dementia. *AJR Am J Roentgenol*. 1990; 154(6): 1285-1292.
- 12) Tullberg M, Fletcher E, DeCarli C, et al. White matter lesions impair frontal lobe function regardless of their location. *Neurology*. 2004; 63(2): 246-253.
- 13) Hargrave R, Geck LC, Reed B, et al. Affective behavioural disturbances in Alzheimer's disease and ischaemic vascular disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000; 68(1): 41-46.

- 14) 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(10): 2116-2120.
- 15) Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*. 2004; 62(6): 912-919.
- 16) Sultzer DL, Mahler ME, Cummings JL, et al. Cortical abnormalities associated with subcortical lesions in vascular dementia. Clinical and positron emission tomographic findings. *Arch Neurol*. 1995; 52(8): 773-780.
- 17) Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, et al. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: the Austrian stroke prevention study. *Ann Neurol*. 2005; 58(4): 610-616.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 10 日)

(((((("vascular dementia" [TI] AND 1983[PDAT] : 1989[PDAT])) OR ("Dementia, Vascular" [MH])) AND (ischemia OR ischemic OR bloodless)) AND ((("white matter" OR "white matters" OR "white substance" OR "white substances" OR "substantia alba") AND pathology))) OR (((("vascular dementia" [TI] AND 1983[PDAT] : 1989[PDAT])) OR ("Dementia, Vascular" [MH])) AND ("white matter" OR "white matters" OR "white substance" OR "white substances" OR "substantia alba"))) AND (ischemia OR ischemic OR bloodless)) = 167 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

## CQ 6-10

## 血管性認知症 vascular dementia (VaD) の認知機能障害に処方可能な薬物はあるか

## 推奨

VaD に対して，コリンエステラーゼ阻害薬 cholinesterase inhibitor (ChEI) の処方を考慮してもよいが，科学的根拠は不十分である。

ドネペジル：グレード B (本邦未承認)

rivastigmine：グレード C1 (本邦未発売)

galantamine：グレード B (本邦未発売)

memantine：グレード B (本邦未発売)

## 背景・目的

VaD ではコリン神経機能の低下が示されており，ChEI が有効な可能性があるが，並存する Alzheimer 病 (AD) への効果が除外できない。脳梗塞後遺症に有効性の証明された薬剤は少なく，薬効の再評価を経て適応症のある薬剤が大幅に減少している。科学的に有効性を検証することで処方設計を支援する。

## 解説・エビデンス

VaD に有効な薬物は ChEI，およびそれ以外に大別される。VaD では虚血性大脳白質病変によってアセチルコリン神経投射路が障害されることに一致して，ChEI の有効性が報告されている。また，有効である理由として，AD の合併の可能性も指摘されている。ドネペジルは，VaD に対するランダム化比較試験 (RCT) の成績があり，認知機能の悪化を抑制するとされている (エビデンスレベル II)<sup>1,2)</sup>。しかし，試験規模が比較的小さいこと，対象症例への AD の混入が否定できないこと，メタ解析の結果でも有効性の程度が小さい等の結果から，VaD に ChEI を使用する根拠は不十分との指摘もあり (エビデンスレベル I)<sup>3-5)</sup>，本邦での保険適用は認められていない。

rivastigmine はアセチルコリンエステラーゼ阻害作用のみでなくブチルコリンエステラーゼ阻害作用もあり，VaD の改善に有用との報告があるが，その根拠は未だ不十分である<sup>6,7)</sup>。galantamine はアセチルコリンエステラーゼ阻害作用およびニコチン酸受容体の修飾作用があり，実行機能を含めた認知機能の改善に有用とされる (エビデンスレベル II)<sup>8,9)</sup>。NMDA 受容体阻害薬の memantine は AD および軽度から中等度の VaD に有効であり，忍容性も良好と報告されている [エビデンスレベル I<sup>5)</sup>，II<sup>10)</sup>]。

ChEI の他に，神経保護薬，脳循環代謝改善薬，漢方製剤が有効とする報告がある。カル

シウム拮抗薬の nimodipine は皮質下血管性認知症, AD に対して軽度の有効性が示された<sup>11,12)</sup>. pentoxifylline, propentofylline は欧州の多施設共同無作為割付臨床試験で VaD に有効とされたが<sup>13,14)</sup>, 本邦の薬効再評価では有効性が示されず, 保険適用が削除されている. イチョウ葉エキス (ginkgo biloba) は二重盲検無作為割付臨床試験で, AD と VaD 患者の認知機能の改善に有用であった<sup>15)</sup>.

## 文献

- 1) Wilkinson D, Doody R, Helme R, et al. Donepezil in vascular dementia: a randomized, placebo-controlled study. *Neurology*. 2003; 61(4): 479-486.
- 2) Black S, Román GC, Geldmacher DS, et al. Efficacy and tolerability of donepezil in vascular dementia: positive results of a 24-week, multicenter, international, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Stroke*. 2003; 34(10): 2323-2330.
- 3) Román GC, Wilkinson DG, Doody RS, et al. Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005; 20(6): 338-344.
- 4) Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004; (1): CD004395.
- 5) Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007; 6(9): 782-792.
- 6) Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Rivastigmine in subcortical vascular dementia: a randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. 2003; 18(5): 265-272.
- 7) Craig D, Birks J. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (2): CD004744.
- 8) Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002; 359(9314): 1283-1290.
- 9) Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, et al. Galantamine treatment of vascular dementia: a randomized trial. *Neurology*. 2007; 69(5): 448-458.
- 10) 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(7): 1834-1839.
- 11) Pantoni L, Rossi R, Inzitari D, et al. Efficacy and safety of nimodipine in subcortical vascular dementia: a subgroup analysis of the Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial. *J Neurol Sci*. 2000; 175(2): 124-134.
- 12) López-Arrieta JM, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (3): CD000147.
- 13) European Pentoxifylline Multi-Infarct Dementia Study. *Eur Neurol*. 1996; 36(5): 315-321.
- 14) Kittner B. Clinical trials of propentofylline in vascular dementia. *European/Canadian Propentofylline Study Group. Alzheimer Dis Assoc Disord*. 1999; 13(Suppl3): S166-171.
- 15) Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *North American EGb Study Group. JAMA*. 1997; 278(16): 1327-1332.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2008 年 12 月 10 日)

(((((“administration and dosage” [SH] OR “therapeutic use” [SH])) AND (((“vascular dementia” [TI] AND “drug therapy” [SH])) OR ((sequela OR chronic OR chronicity) AND “Cerebral Infarction/drug therapy” [MAJR])) OR (“Dementia, Vascular/drug therapy” [MAJR])))) AND (comparative study [MH])

OR placebos[MH]OR clinical trial[PT]OR random\*[TIAB]OR controlled clinical trial[PT]OR randomized controlled trial[PT]OR double blind method[MH]) = 136 件

医中誌ではエビデンスとなる文献は見つからなかった。

## CQ 6-11

## 血管性認知症 vascular dementia (VaD) の精神症状, 意欲・自発性低下に対する治療はあるか

## 推奨

- (1) リスペリドン等の非定型抗精神病薬は VaD に伴う認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) の改善に有用である (**グレード C1**).
- (2) ニセルゴリン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有用である (**グレード B**).
- (3) 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 (**グレード C1**).
- (4) 抗てんかん薬は認知症の BPSD に有効との報告があるが, VaD に関する科学的根拠は不十分である (**グレード C1**).

## 背景・目的

VaD では脳循環代謝改善薬が用いられることが多かったが, その多くは薬効の再評価試験で有効性が証明されず保険適用を削除されている. 健忘等の中核症状に対してはコリンエステラーゼ阻害薬が有効とされるが, 周辺症状に対して有効な治療は確立されておらず, 適切な治療計画を支援することを目的とする.

## 解説・エビデンス

VaD に見られる精神症候はうつ症状が前面に立ち, Alzheimer 病 (AD) より程度が強く進行しやすい (エビデンスレベル 2b)<sup>1)</sup>. 不安, うつ症状, 自発性の低下等の BPSD は AD より VaD では顕著である (エビデンスレベル 3b)<sup>2)</sup>. VaD に認められるうつ症状の重症度は, 錐体外路・錐体路症候等の神経学的異常や寝たきり状態と相関する (エビデンスレベル 3b)<sup>3)</sup>. 治療薬として確立されたものはないが, rivastigmine は VaD の行動異常を抑制し, 併用する向精神薬や抗不安薬の用量を減らすことが可能となる (エビデンスレベル 2b)<sup>4)</sup>. memantine は VaD における認知機能の悪化を抑制するとともに, 気分障害や行動異常に対する効果が認められている (エビデンスレベル 1b)<sup>5)</sup>. リスペリドンは低用量 (平均 0.95 mg/日) で AD や VaD に伴う攻撃性, 焦燥性興奮や精神症状を緩和し (エビデンスレベル II)<sup>6)</sup>, その治療反応性は AD より VaD で良好である (エビデンスレベル IVa)<sup>7)</sup>. 一方, 抗てんかん薬のカルバマゼピンは認知症に伴う攻撃性, 焦燥性興奮を抑制し, 忍容性も良好とする報告がある (エビデンスレベル II)<sup>8)</sup>. また, 小規模研究であるが, バルプロ酸は 3 人の認知症者の行動異常に対する効果を示した (エビデンスレベル 4)<sup>9)</sup>. 脳循環代謝改善

薬のニセルゴリンはプラセボと比較して VaD の認知機能改善に有用であり<sup>10)</sup>、本邦では「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伴う意欲・自発性低下の改善に保険適用があり、VaD の認知機能改善に有効との報告がある(エビデンスレベルⅢ)<sup>11)</sup>。posatirelin(L-pyro-2-aminoadipyl-L-leucyl-L-prolinamide)はモノアミン神経、コリン神経の賦活作用、神経栄養因子作用を有する合成ペプチドであるが、VaD の認知機能障害の他、注意障害、意欲低下に有効であった(エビデンスレベルⅡ)<sup>12)</sup>。釣藤散は VaD の神経症状には効果がないが、全般的な精神症状の改善に有用であり、特に自発性、感情障害、行動異常等に効果が報告されている(エビデンスレベルⅡ)<sup>13)</sup>。抑肝散は認知症の行動・心理症状 behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD)に対して有効との報告があり、VaD についても検討されているが、症例数が9例と少なく科学的根拠が不十分である<sup>14)</sup>。非定型抗精神病薬は AD、VaD の BPSD に対して有用であり、ハロペリドールより安全性が高い<sup>15)</sup>。

## 文献

- 1) 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.
- 2) Kim JM, Lyons D, Shin IS, et al. Differences in the behavioral and psychological symptoms between Alzheimer's disease and vascular dementia: are the different pharmacologic treatment strategies justifiable? *Hum Psychopharmacol.* 2003; 18(3): 215-220.
- 3) Simpson S, Allen H, Tomenson B, et al. Neurological correlates of depressive symptoms in Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Affect Disord.* 1999; 53(2): 129-136.
- 4) Moretti R, Torre P, Antonello RM, et al. Different responses to rivastigmine in subcortical vascular dementia and multi-infarct dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2008; 23(2): 167-176.
- 5) Areosa Sastre A, McShane R, Sherriff F. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (4): CD003154.
- 6) 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.
- 7) Lane HY, Chang YC, Su MH, et al. Shifting from haloperidol to risperidone for behavioral disturbances in dementia: safety, response predictors, and mood effects. *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22(1): 4-10.
- 8) Tariot PN, Erb R, Podgorski CA, et al. Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia. *Am J Psychiatry.* 1998; 155(1): 54-61.
- 9) Mellow AM, Solano-Lopez C, Davis S. Sodium valproate in the treatment of behavioral disturbance in dementia. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 1993; 6(4): 205-209.
- 10) Herrmann WM, Stephan K, Gaede K, et al. A multicenter randomized double-blind study on the efficacy and safety of nicergoline in patients with multi-infarct dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1997; 8(1): 9-17.
- 11) 小林祥泰. 脳血管性痴呆の病態と対応: 脳血管性痴呆の治療と予防. *脳卒中.* 1993; 15(6): 472-476.
- 12) Parnetti L, Ambrosoli L, Agliati G, et al. Posatirelin in the treatment of vascular dementia: a double-blind multicentre study vs placebo. *Acta Neurol Scand.* 1996; 93(6): 456-463.
- 13) 嶋田 豊, 寺澤捷年, 山本孝之, 他. 脳血管性痴呆に対する釣藤散の効果. プラセボを対照とした封筒法による研究. *和漢医薬誌.* 1995; 11(4): 370-371.
- 14) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, et al. A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66(2): 248-252.

- 15) Chan WC, Lam LC, Choy CN, et al. A double-blind randomised comparison of risperidone and haloperidol in the treatment of behavioural and psychological symptoms in Chinese dementia patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001; 16(12): 1156-1162.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 8 日)

(((((("psychiatric symptom" [TIAB]OR "psychiatric syndromes" [TI])OR("clinical manifestation" [TIAB]OR "clinical manifestations" [TI])OR("cognitive function" [TIAB]OR "cognitive functions" [TIAB]))))AND("Mental Disorders/physiopathology" [MH]OR "Mental Disorders/therapy" [MH]))))OR("Neurologic Manifestations" [MH]OR sign\*[TI]OR symptom\*[TI]))AND(((("Dementia, Vascular/physiopathology" [MH]OR "Dementia, Vascular/therapy" [MH]))OR("vascular dementia" [TI]AND 1983[PDAT] : 1989[PDAT])))=210 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 16 日)

(((((認知症-血管性/TH or 血管性認知症/AL or 血管性痴呆/AL)and(SH=治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法))and(精神症候/AL or 臨床症状/AL or 認知機能/AL or 精神症状/TH or 精神症状/AL))or((認知症-血管性/TH or 血管性認知症/AL or 血管性痴呆/AL)and(精神症候/AL or 臨床症状/AL or 認知機能/AL or 精神症状/TH or 精神症状/AL)and(治療/TH or 治療/AL)))not(#7 and(CK=イヌ, ネコ, ウシ, ウマ, ブタ, ヒツジ, サル, ウサギ, ニワトリ, 鶏胚, モルモット, ハムスター, マウス, ラット, カエル, 動物)))and(PT=症例報告除く, 会議録除く)=129 件

## CQ 6-12

## 血管性認知症 vascular dementia (VaD) の危険因子とその管理目標は

## 推奨

VaD の危険因子として、加齢、脳卒中の既往、高血圧、糖尿病、脂質異常症、高ホモシステイン血症、運動不足等が挙げられる。

(1) 中年期の高血圧に対して降圧療法を行うことは推奨されるが(グレード B)、(2) 至適降圧目標値や他の危険因子の管理に関する科学的根拠は不十分である(グレード C1)。

## 背景・目的

脳卒中は VaD 発症の危険因子であり、その危険因子は VaD の危険因子と重なる可能性がある。しかし、認知症を一次エンドポイントとした解析は少なく、その科学的根拠は不十分である。

## 解説・エビデンス

本邦の久山町研究では、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(エビデンスレベル 2b)<sup>1)</sup>。60 歳以上の高血圧患者 2,418 人を対象としたランダム化比較試験(SystEur 試験)(エビデンスレベル II)の結果では、2 年間の経過観察でプラセボ群の Mini-Mental State Examination (MMSE) が低下したのに対し、Ca 拮抗薬ニトレンジピンを投与した群では軽度ながら改善を示した(エビデンスレベル II)<sup>2)</sup>。また、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 angiotensin II receptor blocker (ARB) のペリンドプリルと利尿薬をプラセボと比較した PROGRESS 試験では、脳卒中再発群に限って認知機能低下が抑制され、頭部 MRI では白質病変の進展抑制が認められた(エビデンスレベル II)<sup>3,4)</sup>。しかし、80 歳以上の高齢者 3,336 人を対象とした介入試験では、降圧治療が認知機能低下を抑制しなかった事実もあり(エビデンスレベル II)、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<sup>5)</sup>。

糖尿病は脳卒中の危険因子であるが、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、高血圧等、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したとする報告はあるが、科学的根拠は不十分である(エビデンスレベル III)<sup>6)</sup>。脂質異常症は脳卒中の危険因子であり、スタチンによる介入試験のメタ解析で脳卒中を 17% 減少させることが明らかになっている(エビデンスレベル I)<sup>7)</sup>。スタチンの認知機能への影響に関しては、効果ありとする報告とないとする結果<sup>8)</sup>があり(エビデンスレベル II)、明確な結論が得られていない。高ホモシステイン血症

はFramingham 研究では Alzheimer 病(AD)と認知症の危険因子であったが(エビデンスレベルⅡ)<sup>9)</sup>, 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(エビデンスレベルⅠ)<sup>10)</sup>. 749 人の高齢者のうち, 平均 3.9 年後に AD を発症した 54 人, 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(エビデンスレベル 2b)<sup>11)</sup>.

## 文献

- 1) 清原 裕, 谷崎弓裕, 久保充明, 他. 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) Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998; 352(9137): 1347-1351.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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): M117-121.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002; 346(7): 476-483.
- 10) Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (4): CD004514.
- 11) 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.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 9 日)

((("Risk Factors" [MH] OR "risk factor" OR "risk factors" OR risk)) AND (((("Dementia, Vascular/prevention and control" [MH])) OR (((("Dementia, Vascular" [MH])) OR ("vascular dementia" [TI] AND 1983[PDAT] : 1989[PDAT])))) AND (prevention OR preventions))) = 117 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 19 日)

(((((認知症-血管性/TH or 血管性認知症/AL or 血管性痴呆/AL)) and (危険因子/TH or リスクファクター/AL)) or (((認知症-血管性/TH or 血管性認知症/AL or 血管性痴呆/AL)) and (SH = 予防)) or ((認知症-血管性/TH or 血管性認知症/AL or 血管性痴呆/AL)) and (#6 or #7))) and ((臨床試験/TH or 臨床試験/AL) or (準ランダム化比較試験/TH or 準ランダム化比較試験/AL) or (第 I 相試験/TH or 第 I 相試験/AL) or (第 II 相試験/TH or 第 II 相試験/AL) or (第 III 相試験/TH or 第 III 相試験/AL) or (第 IV 相試験/TH or 第 IV 相試験/AL) or (ランダム化比較試験/TH or ランダム化比較試験/AL or RCT/AL or 無作為化比較試験/AL or 無作為臨床試験/AL) or (比較研究/AL or 比較臨床試験/AL or CCT/AL) or (ランダム割付け/TH or ラン

ダム割付け/AL or 無作為割付け/AL or 無作為化/AL) or (二重盲検法/TH or 二重盲検法/AL or 二重盲検/  
AL) or ランダム/AL or (システマティックレビュー/TH or システマティックレビュー/AL) or (メタアナリ  
シス/TH or メタアナリシス/AL) or (プラセボ/TH or プラセボ/AL or 偽薬/AL) or (診療ガイドライン/TH  
or 診療ガイドライン/AL))) or (#2 and #13) or (#14 AND (PT = 症例報告除く, 原著論文, 総説))) and (CK  
= ヒト) = 85 件

検索外 5 件

## CQ 6-13

## 血管性認知症 vascular dementia (VaD) における無症候性脳梗塞の意義は

## 推奨

無症候性脳梗塞は VaD の危険因子である可能性があるが、十分な科学的根拠はない(グレードなし)。

## 背景・目的

無症候性脳梗塞は頭部 MRI の T2 強調画像で高信号、T1 強調画像で低信号を示すことから、白質病変と区別して扱われている。無症候性脳梗塞の多くはラクナ梗塞であるが、ラクナ梗塞が認知機能障害の原因となる場合は lacunar dementia と呼ばれている。しかし、無症候性脳梗塞そのものが VaD の危険因子となるかは報告が少なく、確立していない。

## 解説・エビデンス

無症候性脳梗塞が認知機能障害の原因となることを支持する研究があるが否定する報告もあり、必ずしも一致しない。神経原線維変化や老人斑がないことを神経病理学的に確認された 72 人の無症候性ラクナ梗塞患者で認知機能の変化を前向きに検討した研究では、皮質微小梗塞と視床・基底核のラクナ梗塞が Clinical Dementia Rating (CDR) の変化の要因の 23% を占めていた(エビデンスレベル 2b)<sup>1)</sup>。176 人の初発脳梗塞患者の認知機能低下は、境界領域梗塞、高齢、低教育歴と有意な相関が見られ、無症候性脳梗塞の中で特に境界領域梗塞が認知症発症と関連することが報告されている(エビデンスレベル 2b)<sup>2)</sup>。また、無症候性脳梗塞等の小血管病変を有する患者では、その約半数が脳梗塞発症 3 か月後に認知機能の低下を示していた(エビデンスレベル 2b)<sup>3)</sup>。一方、175 人の脳卒中患者を 5 年間フォローしたところ 32% が認知症を発症したが、発症時の無症候性脳梗塞の有無で層別解析したところ、両群で有意差を認めなかったとの報告もある(エビデンスレベル 2b)<sup>4)</sup>。本邦の後ろ向き研究では、脳血栓症患者と脳梗塞の既往のない患者を比較したところ、白質病変、脳萎縮は認知症発症と相関したが、無症候性病変を含め脳梗塞は相関しなかったとされている(エビデンスレベル 3b)<sup>5)</sup>。

## 文献

- 1) Gold G, Kövari E, Herrmann FR, et al. Cognitive consequences of thalamic, basal ganglia, and deep white matter lacunes in brain aging and dementia. *Stroke*. 2005; 36(6): 1184-1188.
- 2) Rasquin SM, Verhey FR, van Oostenbrugge RJ, et al. Demographic and CT scan features related to

cognitive impairment in the first year after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(11): 1562-1567.

- 3) Mok VC, Wong A, Lam WW, et al. Cognitive impairment and functional outcome after stroke associated with small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(4): 560-566.
- 4) Bornstein NM, Gur AY, Treves TA, et al. Do silent brain infarctions predict the development of dementia after first ischemic stroke? *Stroke*. 1996; 27(5): 904-905.
- 5) 岩本俊彦, 岡田豊博, 小川公啓, 他. 初発脳血栓の MR 画像—特に随伴所見と加齢, 痴呆との関連. *日老医学会誌*. 1994; 31(11): 879-888.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 6 日)

(((((“cerebral infarction” OR “brain infarction”)AND silent))OR(“silent cerebral infarction” OR “silent cerebral infarction lesions” OR “silent cerebral infarctions” OR “silent cerebral infarcts” OR “silent cerebral lesions” OR “silent cerebrovascular”)))AND(“vascular dementia” OR “vascular dementias” OR vascular dementia) = 42 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 16 日)

(認知症-血管性/TH or 血管性認知症/AL or 血管性痴呆/AL)and(脳梗塞-無症候性/TH or 無症候性脳梗塞/AL) = 22 件

## CQ 6-14

## 血管性認知症 vascular dementia (VaD) のターミナルケアは

## 推奨

VaD と診断されてからの生命予後は数年程度であり、ターミナルケアに関して家族に情報を提供し、よく相談しておく必要がある(グレードなし)。

## 背景・目的

認知症者が終末期をいかに迎えるかは重要な問題である。あらかじめ十分なインフォームドコンセントを行っていても、決めていたとおりにことが進まない場合もあり、終末期の実態についての情報が必要である。

## 解説・エビデンス

VaD は一般に Alzheimer 病(AD)よりも予後が悪く、発症以後の生存期間は数年程度と考えられている。しかし、現在、病院完結型の医療は望み難く、患者に対する対応形態も急性期病院、療養型病床、老人ホーム、在宅など多様であって、VaD と診断された患者がどのような経過をたどり、どのような死因で死亡しているかの大規模な情報はほとんどない。

英国のナースিংホームにおける終末期の認知症者 890 人の死因を検討した報告では、主な死因は、るいそうと脱水(35.2%)、心血管障害(20.9%)および急性呼吸器疾患(20.1%、主に肺炎)であった<sup>1)</sup>。同じく英国における介護者のいる在宅認知症者(AD、VaD)91 剖検例の調査では、死因は、肺炎(57%)、心血管障害(16%)、肺塞栓症(14%)の順であった。剖検による数値と死亡診断書の一致は 53%で、肺塞栓症と肺炎は、死亡診断書では過少報告されていた。死亡直前の患者では、歩行不能(35%)、嚥下障害(58%)、尿失禁(73%)、便失禁(21%)等を認めた<sup>2)</sup>。

近年、本邦では経口摂取が不可能となった終末期の認知症者に経鼻栄養や胃瘻による経管栄養を行うことが多くなっている。高齢者終末期の栄養摂取方法について 1 年間の死亡例 155 例で検討した病院からの報告では、経口摂取困難時、人工栄養選択は 66%、人工栄養非選択は 34%であった。前者では経管栄養 17%、経管栄養から中心静脈栄養に変更 15%、中心静脈栄養 35%であった。高齢者、長期入院患者、女性患者、認知症者では、人工栄養を行わず自然経過を選択するものが比較的多かった<sup>3)</sup>。

VaD の末期は多くの場合、寝たきり、高度認知症の「廃用症候群」状態に陥っており、ADL や認知機能の改善は望み難く、可能な範囲での延命と QOL に配慮した介護が主な目標となる。誤嚥性肺炎、心不全、腎不全、褥瘡、関節拘縮、屈曲性対麻痺または四肢麻痺、

尿路感染等の合併症の治療に際しては、痛みや苦痛の軽減、うつ状態の改善等、QOL に配慮した対処が大切である。

ターミナルケアでは薬物療法よりも介護に重点をおき、精神的・身体的サポートをする。患者の人生最後の数か月間を情緒的に援助し、快適に過ごせるよう家族に指導する。経管栄養、感染症の治療、呼吸補助、心肺蘇生と挿管等の措置に関し、患者や家族との間で話し合う必要があるが、患者の意思確認は困難なことも多い。上記の処置が緊急に必要な前に話し合い、患者側の意見を予め知っておくことも大切である<sup>4)</sup>。

## 文献

- 1) Koopmans RT, van der Sterren KJ, van der Steen JT. The 'natural' endpoint of dementia: death from cachexia or dehydration following palliative care? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 22(4): 350-355.
- 2) Keene J, Hope T, Fairburn CG, et al. Death and dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001; 16(10): 969-974.
- 3) 宮岸隆司, 東 琢哉, 赤石康弘, 他. 高齢者終末期における人工栄養に関する調査. *日老医学会誌*. 2007; 44(2): 219-223.
- 4) 日本神経学会治療ガイドライン. 痴呆疾患治療ガイドライン 2002. IV 治療計画の策定. *臨床神経*. 2002; 42: 807-808.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed(検索 2008 年 12 月 6 日)

(((((“cerebral infarction” OR “brain infarction”)AND silent))OR(“silent cerebral infarction” OR “silent cerebral infarction lesions” OR “silent cerebral infarctions” OR “silent cerebral infarcts” OR “silent cerebral lesions” OR “silent cerebrovascular”)))AND(“vascular dementia” OR “vascular dementias” OR vascular dementia)= 42 件

医中誌(検索 2009 年 1 月 16 日)

(認知症-血管性/TH or 血管性認知症/AL or 血管性痴呆/AL)and(脳梗塞-無症候性/TH or 無症候性脳梗塞/AL)= 58 件