



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

VIII. 脳血管性痴呆 (VD)

VDは脳血管障害に関連して出現した痴呆を総称したもので^{1)~4)}、本邦ではADとともに頻度が高い。VDの臨床病型は①広範虚血型(Binswanger型白質脳症をふくむ)、②多発脳梗塞型、③限局性脳梗塞型(海馬、視床など認知機能と関連ある領域)に大別できる。本邦では多発脳梗塞性痴呆と大脳白質を広範に侵すBinswanger型白質脳症が多い。病歴、局所神経症候、CTやMRIによる画像検査によって診断される脳血管障害に関連して、記憶障害、自発性低下、意欲低下、無関心など多彩な症状がみられるが、判断力、理解力や人格などは比較的保たれる「まだら痴呆」を呈することが多い。その他、症状の動揺、尿失禁、感情失禁なども高頻度に見られる。

■ 1. 診断基準

VDの診断は日常診療では安易になされているが、VDは単一疾患ではなく、病因、病態、神経症候、経過などが多様であり、さらにAD病変を合併することも多く、統一されたVDの診断基準はまだない。VDの診断基準にはICD-10¹⁾、ADDTC²⁾、NINDS-AIREN³⁾、DSM-IV⁴⁾などがあり、DSM-IVによるVDの診断基準を表7-1に示す。痴呆発現と脳血管障害発症との間の時間的関連の検討と、血管性病巣が痴呆の責任病巣となりえる部位に相応の大きさと拡がりを持つか否かの検討が大切である。脳の血流と代謝は、ADでは頭頂・側頭優位に低下するが、VDでは前頭優位に低下しているのでADとVDの鑑別診断上有用である⁵⁾。Hachinskiらによるischemic score(虚血スコア)や⁶⁾、そのチェック項目数を少なくしたmodified ischemic scoreは、ADとの鑑別に

はある程度有用であるが、約20%を占める脳血管障害の既往のないVDの診断には有用でない。

■ 2. 予防的治療対策

VDの予防法は脳血管障害の発現と再発を予防することに尽きる。そのためには脳血管障害の危険因子の除去と予防をおこなうことが大切である。危険因子としては高血圧、糖尿病、心房細動、虚血性心疾患、肥満、高脂血症、喫煙、飲酒、頸動脈狭窄、一過性脳虚血発作(TIA)などが指摘されている^{7)~12)}。脳出血では、高血圧性脳出血が大半を占めており、その予防には血圧の管理がもっとも大切である。脳梗塞は、アテローム血栓性、心原性、ラクナ性、その他に分類されるが、これらの臨床病型間では発生機序や危険因子がことなるので、個々に予防対策を講じる必要がある。

1) アテローム血栓性脳梗塞の予防

アテローム血栓性脳梗塞やTIAの多くは、頸動脈や脳内主幹動脈のアテローム部位の血小板主体の血栓形成に起因するので、その予防には抗血小板療法が有効である(お勧め度A)¹³⁾。抗血小板療法では、アスピリン、チクロピジン、クロピドグレル(本邦では治験中)、ジピリダモールと少量のアスピリンの併用が推奨されている¹³⁾¹⁴⁾。アスピリンの至適用量についてはなお議論がある。APT(Antiplatelet Trialists' Collaboration)の解析では、高用量群(500~1500mg/日)、中用量群(160~325mg/日)、低用量群(75~150mg/日)の間では脳卒中・心筋梗塞・血管死の低減率に有意差はなく、胃腸障害の発現率は高用量群でより高かったことから至適用量は75~325mg/日と報告された¹³⁾。脳梗塞とTIAを対

表1 DSM-IVによるVDの診断基準(文献4より引用)

- | |
|--|
| A. 多彩な認知障害の発現。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. 以下の認知障害が1つ(またはそれ以上)： |
| 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) |
| d. 実行機能(計画を立てる、組織化する、順序立てる、抽象化すること)の障害 |
| B. A1およびA2の認知障害は、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. 局在性神経徴候や症状(例：腱反射の亢進、病的反射、仮性球麻痺、歩行障害、1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(例：皮質や皮質下白質を含む多発性梗塞)を示す。 |
| D. 認知障害はせん妄の経過中にのみ現れるものではない。 |

象にした解析では、ジピリダモール 400mg/日単独でも有意な低減効果がみられたが、アスピリン 50mg/日との併用で低減効果はさらに増強された¹⁵⁾。少量のアスピリンとチクロピジン併用の有用性も指摘されている¹⁶⁾。高血圧、糖尿病、高脂血症の管理も再発予防には重要であり、高脂血症治療薬 HMGCoA 還元酵素阻害薬が有意な脳梗塞低減効果を示すと報告された¹⁷⁾。脳卒中患者に対する持続性組織 ACE 阻害薬による降圧療法が脳卒中の再発や心血管系事故の発生を減少させることも最近報告された¹⁸⁾。頸動脈狭窄に対し、頸動脈内膜剥離術が有効であるが¹⁹⁾、American Heart Association のガイドラインによると、熟練した術者がおこなうと、症候性病変では 70% 以上の、無症候性病変では 75% 以上の高度狭窄例に対しては、頸動脈内膜剥離術は内科的治療に勝ると報告されているが²⁰⁾、本邦では欧米に匹敵するような頸動脈内膜剥離術に関する多施設共同研究の報告はない。

2) 心原性脳塞栓の予防

心原性脳塞栓の原因の多くは非弁膜性心房細動 (nonvalvular atrial fibrillation; NVAF) で、NVAF による脳塞栓予防にはワーファリンがもっとも有用である (お勧め度 A)²¹⁾。アスピリンも有効であるが、ワーファリンより有意に劣る²²⁾。NVAF を有する患者で各リスクに対する治療指針が示されている²³⁾²⁴⁾。60 歳未満で孤立性心房細動は通常無治療でよい。危険因子のない 65 歳未満の NVAF ではアスピリンを、危険因子のない 65 歳以上の NVAF ではアスピリンかワーファリンを推奨している。高血圧の既往、糖尿病、脳卒中または TIA の既往、冠動脈疾患、うっ血性心不全などの危険因子を有する NVAF 患者や脳梗塞を発症した NVAF 患者の再発予防にはワーファリンが適応となる²¹⁾。ワーファリン用量の指標は International Normalized Ratio (INR) で 2.0~3.0 が推奨されているが、高齢者では重篤な出血合併症の頻度が高いので、INR を低めに設定する (お勧め度 A)²⁵⁾²⁶⁾。

3) ラクナ梗塞の予防

大脳基底核のラクナ梗塞に対する抗血小板薬による再発予防効果に関し、その有用性は確認されていない²⁷⁾。大半がラクナ梗塞であった脳梗塞に対するシロスタゾールの臨床試験では、有意な脳梗塞再発低減効果がみられた²⁸⁾。ラクナ梗塞のもっとも重要な危険因子である高血圧の治療が重要である。CT や MRI で偶然に発見される無症候性ラクナ梗塞が将来どのような経過をとるのかは不明であり、その対策についてはまだ結論がでていない。

3. VD に対する治療

脳血管障害と痴呆発現に関与する因子として年齢、糖尿病、心房細動、脳卒中の重症度、知的機能低下の既往が指摘されている⁷⁾⁹⁾¹⁰⁾¹²⁾。高齢者の降圧療法は VD 発現を抑制する²⁹⁾³⁰⁾。日常生活動作の低下や寝たきりは、脳循環代謝低下を助長し、痴呆化の促進因子となるので脳血管障害発症早期からリハビリテーションをおこない、寝たきりにさせないことが重要である。薬物治療はアスピリンが VD の血流改善と

認知機能改善に有効であるとの報告があるが³¹⁾、痴呆の中核症状に有効な薬剤は現時点ではない³²⁾。最近、ドネペジルが VD の認知障害に対して有効であったとの試験結果が報告された³³⁾。ニセルゴリンは痴呆の周辺症状である自発性低下や情緒障害に有効である (お勧め度 A)³⁴⁾³⁵⁾。塩酸アマンタジン 100~150mg/日は脳血管障害による意欲低下や自発性減退に有効である (お勧め度 A)³⁶⁾。ドコサヘキサエン酸が VD 患者の認知機能を改善したとの少数例での報告がある³⁷⁾。脳卒中後の抑うつ治療も重要である。三還系抗うつ薬で抑うつを改善させると認知機能の改善もみられる³⁸⁾。四環系抗うつ薬や SSRI が脳卒中後の抑うつに有用との確かな根拠はない。

4. 慢性脳障害 (chronic cerebral disorders)

対象疾患	慢性脳障害 (主に脳血管障害) に基づく認知機能障害
評価項目	記憶、行動、臨床的全般改善度の項目
治療薬	cytidinediphosphocholine (CDP choline) (ニコリン)
投与期間	20~30 日 (n=7), 6 週間 (n=1), 3 ヶ月間 (n=3), 2, 3 ヶ月間に間欠投与 (n=1)
結果	各項目で軽度 (modest) ながら統計的に有意の効果をみとめる (OR 8.89, 95%CI, 5.19~15.22)。
エビデンスレベル	Ia: 以下の文献 39 に示すように Cochrane library が多くの臨床研究のなかから 12 の二重盲検試験研究を選びメタアナリシスを行って証明されている。
お勧め度	A: 慢性脳障害という曖昧な表現ではあるが主に脳血管障害による認知障害を対照としている。VD に対して有用であるという Ia レベルの評価をえている治療法は他にない。
問題点	多くの研究は 3~4 週間という比較的短期間の観察しかしておらず、今後少なくとも 3 ヶ月といった比較的長期間の効果を検証する必要がある。

文 献

1. World Health Organization. International statistical classification of disease and related health problems, 10 th ed (ICD-10). Vol 11, 1992
2. 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: 473-8
3. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, et al. Vascular dementia: Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-60
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and sta-

- tistical manual of mental disorders, 4th ed (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington D.C., 1994
5. 平井俊策, 田中 真, 瓦林 毅. VD の PET. 脳卒中 1989; 11: 653—7
6. Hachinski VC, Iliff LD, Zilhka E, et al. Cerebral blood flow in dementia. Arch Neurol 1975; 32: 632—7
7. Barba R, Martinez-Espinosa S, Rodriguez-Garcia E, et al. Poststroke dementia. Clinical features and risk factors. Stroke 2000; 31: 1494—501
8. 藤島正敏. 脳血管障害の最近の動向. 日本医師会雑誌 2001; 125 (12): S32—7
9. Hebert R, Lindsay J, Verreault R, et al. Vascular dementia. Incidence and risk factors in the Canadian study of health and aging. Stroke 2000; 31: 1487—93
10. Lai SM, Alter M, Friday G, et al. A multifactorial analysis of risk factors for recurrence of ischemic stroke. Stroke 1994; 25: 958—62
11. Moroney JT, Bagiella E, Tatemichi TK, et al. Dementia after stroke increases the risk of long-term stroke recurrence. Neurology 1997; 48: 1317—25
12. Whisnant JP, Wiebers DO, O'Fallon WM, et al. A population-based model of risk factors for ischemic stroke: Rochester, Minnesota. Neurology 1996; 47: 1420—8
13. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy. I. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. BMJ 1994; 308: 81—106
14. Tijssen JGP. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid, with and without dipyridamole. A review of clinical trial results. Neurology 1998; 51 (suppl 3): S15—6
15. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. J Neurol Sci 1996; 143: 1—13
16. Uchiyama S, Sone R, Nagayama T, et al. Combination therapy with low-dose aspirin and ticlopidine in cerebral ischemia. Stroke 1989; 20: 1643—7
17. Delanty N, Vaughan CJ. Vascular effects of statins in stroke. Stroke 1997; 157: 1305—10
18. PROGRESS Collaborative Group: Randomized trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033—41
19. Britten J, Murie JA, Jenkins AM, et al. Carotid endarterectomy before and after publication of randomized controlled trials. Br J Sur 1999; 86: 206—10
20. Moore WS, Barnett HJM, Beebe HG, et al. Guidelines for carotid endarterectomy. A multidisciplinary consensus statement from the Ad Hoc Committee, American Heart Association. Stroke 1995; 26: 188—201
21. Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al. Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Neurology 1998; 51: 674—81
22. Feinberg WM. Anticoagulation for prevention of stroke. Neurology 1998; 51 (suppl 3): S20—2
23. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Adjusted-dose warfarin versus low-intensity, fixed-dose warfarin plus aspirin for high-risk patients with atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III randomized clinical trials. Lancet 1996; 348: 633—8.
24. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Patients with nonvalvular atrial fibrillation at low risk of stroke during treatment of aspirin. JAMA 1998; 279: 1273—7
25. Yamaguchi T for Japanese Nonvalvular Atrial Fibrillation-Embolism Secondary Prevention Cooperative Study Group. Optimal intensity of warfarin therapy for secondary prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. A multicenter, prospective, randomized trial. Stroke 2000; 31: 817—21
26. 非弁膜症性心房細動 (Nonvalvular Atrial Fibrillation) による心原性脳塞栓症の二次予防に関する共同研究班. 抗凝固薬のモニタリングとしての International Normalized Ratio—International Sensitivity Index の必要性—, 脳卒中 1996; 18: 124—9
27. Yamaguchi T, Nishimaru K, Minematsu K for the Japanese Antiplatelet Stroke Prevention Study Group. Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular diseases. J Jpn Coll Angil 1994: 279—85
28. 後藤文男, 東儀英夫, 平井俊策, 他: Cyclic AMP phosphodiesterase 抑制性抗血小板薬による脳梗塞再発予防に関する臨床治験. 脳卒中 (抄) 1999; 21: 158
29. Forette F, Seux M-L, Straessen JA, et al. Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled systolic hypertension in Europe (syst-Eur) trial. Lancet 1998; 352: 1347—51
30. Whitlock G, MacMahon S, Anderson C, et al. Blood pressure lowering for the prevention of cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. Clin Exper Hypert 1997; 19: 843—55
31. Meyer JS, Rogers RL, McClintic K, et al. Randomized clinical trial of daily aspirin therapy in multi-infarct dementia. J Am Geriatr Soc 1989; 37: 549—55
32. Inzitari D, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical vascular dementia as a specific target for clinical trials. Ann NY Acad Sci 2000; 903: 512—21

33. Pratt RD, Perdomo CA, The Donepezil 308 VaD Study Group. Donepezil-treated patients with probable vascular dementia demonstrate cognitive benefits. *Ann NY Acad Sci* 2002 ; 977 : 513—521
34. 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 : 9—17
35. Saletu B, Paulus E, Linzmayer L, et al. Nicergoline in senile dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia : a double-blind, placebo-controlled, clinical and EEG/ERP mapping study. *Psychopharmacology* 1995 ; 117 : 385—95
36. 大友英一, 笹生俊一, 荒木五郎, 他. 脳血管障害の各種精神症状に対する Symmetrel (Amantadine hydrochloride) の薬効—Placebo を対照とした多施設二重盲検法による調査—. *Clin Eval* 1984 ; 12 : 321—67
37. Terano T, Fujishiro S, Ban T, et al. Docosahexaenoic acid supplementation improves the moderately severe dementia from thrombotic cerebrovascular diseases. *Lipids* 1999 ; 34 (suppl) : S345—6
38. Kimura M, Robinson RG, Kosier JT. Treatment of cognitive impairment after poststroke depression. A double-blind treatment trial. *Stroke* 2000 ; 31 : 1482—6
39. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. [update of Cochrane Database Syst Rev. 2000 ; (2) : CD000269]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file] 2000 ; (4) : CD000269