

<特集「認知症診療・研究の topics」>

## 脳小血管病からみた血管性認知症

水田 依久子\*, 水野 敏樹

京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学

### Vascular Dementia and Cerebral Small Vessel Disease

Ikuko Mizuta and Toshiki Mizuno

*Department of Neurology,*

*Kyoto Prefectural University of Medicine Graduate School of Medical Science*

#### 抄 録

血管性認知症はアルツハイマー型認知症について多いが、様々な病型を含む heterogeneous な疾患概念である。脳小血管病は、血管性認知症の主要な原因であり、とくに皮質下の虚血病変を特徴とする多発ラクナ梗塞と Binswanger 病は皮質下血管性認知症とも総称される。一方、皮質の出血性病変を特徴とするアミロイド血管症も脳小血管病に含まれる。本稿では、脳小血管病に焦点をあてて血管性認知症を概説する。

キーワード：血管性認知症, 多発ラクナ梗塞, Binswanger 病, 遺伝性脳小血管病.

#### Abstract

Vascular dementia (VaD), including heterogeneous diseases, is the second most common type of senile dementia. Cerebral small vessel diseases, containing multiple lacunar infarcts, Binswanger disease, and amyloid angiopathy, are one of major causes of VaD. Of the three, multiple lacunar infarcts and Binswanger disease are characterized by subcortical ischemic lesions and called subcortical vascular dementia. On the other hand, amyloid angiopathy is characterized by cortical small hemorrhagic lesions. Here we briefly review VaD focusing on cerebral small vessel diseases.

**Key Words:** Vascular dementia, Multiple lacunar infarction, Binswanger disease, Hereditary cerebral small vessel disease.

#### はじめに

全国調査によると、65歳以上の高齢者における認知症有病率は推定462万人(15%)であり、

実に7人に1人が認知症であるという計算になる<sup>1)</sup>。本邦の疫学研究の殆どにおいて、血管性認知症はアルツハイマー型認知症に次いで多いと報告されている<sup>2)</sup>。血管性認知症には様々な

平成28年11月1日受付

\*連絡先 水田依久子 〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路ル梶井町465番地  
imizuta@koto.kpu-m.ac.jp

病態・病因が含まれるが、そのなかで「脳小血管病」というカテゴリーは頻度が高く、重要な位置を占めている。

### 血管性認知症の分類

血管性認知症とは(1)認知症がある、(2)脳血管障害がある、(3)両者に因果関係がある、と定義される。認知症と脳血管障害の因果関係に関しては、両者の時間的關係と空間的關係(病変部位・大きさと症状との関係)を判定基準とされてきた。代表的な臨床診断基準である National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Association International pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences (NINDS-AIREN)<sup>3)</sup>によると、時間的には「脳卒中発作後3ヶ月以内の認知症発症」を指標としている。しかしながら、明らかな卒中発作が無いのに血管性認知症を発症している例もあり、3ヶ月という期間設定については議論がある<sup>4)</sup>。空間的な指標には、画像所見における血管の支配領域や程度を示しているが、病変領域として大血管の閉塞と小血管病に分類されている(表1)。大血管と小血管は、その解剖学的特徴から病態や病理像が大きく異なり、画像上の特徴に反映される<sup>5)</sup>(表2, 図1)。NINDS-AIRENで

はさらに病型分類として「多発梗塞性」, 「単一病変性」, 「小血管病変性」, 「低還流性」, 「脳出血性」の5つを挙げている(表3)しかしながら、これらの各病型は病因的・臨床的にも不均一であるという問題点がある。このように、血管性認知症は様々な病態・病因を含む heterogeneous な疾患概念であるが、一方、研究目的には比較的均一な集団を対象にするのが望ましい。その観点から、前述の5病型とは別に、多発性ラクナ梗塞や Binswanger 病を含むより均一な集団として「皮質下血管性認知症」が提唱された<sup>6)</sup>(表3)。これらの病型の対応図を示す(図2)。

### 血管性認知症の疫学

久山町研究によると、2012~2014年に病理診断のついた認知症127例の内訳はアルツハイマー型認知症が33.1%、血管性認知症が7.9%、レビー小体型認知症が5.5%であった<sup>7)</sup>。また、同研究における血管性認知症の病理診断分類によると、多発性ラクナ梗塞と Binswanger 病で約半分(46.6%)を占めていた8(表3)。これら2病型は脳小血管病の中核であり、前述のようにしばしば「皮質下血管性認知症」と包括される(図2)。以後、脳小血管病に焦点をあてる。

表1 血管性認知症に関連する画像所見 (NINDS-AIREN から抜粋, 文献3, 4を参考)

I 病変領域
1. 大血管 (主幹動脈) 領域の梗塞
両側前大脳動脈領域
後大脳動脈領域
連合野領域
分水嶺 (境界域)
2. 小血管病
基底核と前頭葉白質ラクナ梗塞
広範な脳室周囲の白質病変
両側性視床病変
II 程度
有意半球の大血管病変
両側性の大血管閉塞による病変
白質全体の少なくとも 1/4 を占める病変

表2 脳小血管病と脳大血管病の比較（文献5を改変）

	脳小血管病	脳大血管病
解剖学的特徴	脳実質に穿通する穿通枝と大血管の末梢で脳表に存在する皮質枝 皮質では密、髄質では疎。 支配領域は小さい。	主幹動脈（前・中・後大脳動脈）が広範囲を支配する。
病理	hyalin 化による血管壁肥厚、内弾性板・平滑筋細胞変性（細動脈硬化 arteriolosclerosis）。	アテローム性動脈硬化（atherosclerosis）
画像	多発ラクナ梗塞, 白質病変, leukoaraiosis, microbleeds.	主幹動脈支配領域梗塞 脳出血

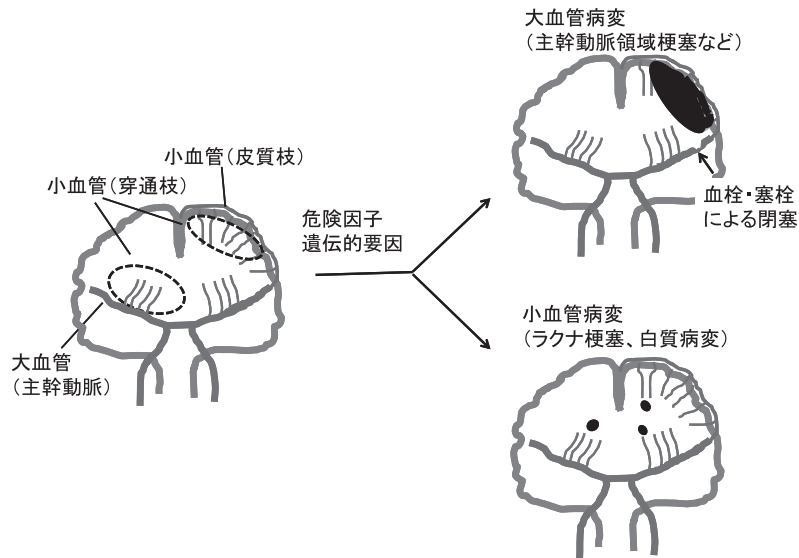


図1 小血管病変と大血管病変の概念図

大血管（主幹動脈）の末端で脳表面を走行する皮質枝と、脳実質に穿通する穿通枝が小血管である。大血管が閉塞するとその支配領域全域が梗塞巣となる。一方、小血管は支配領域が小さく、特に深部白質では分枝が少ないため、小さな梗塞（ラクナ梗塞）や白質病変を生じる。

### 脳小血管病の定義

脳小血管病 cerebral small vessel disease の病変部位である小血管の定義は、Greenfield's Neuropathology によると、「径 40~900 $\mu$ m の perforating arteries」である<sup>9)</sup>。実際にその解釈は神経病理施設間でばらつきがあり、13 施設を調査

した報告によると半数近くが「径 500 $\mu$ m 未満の血管」あるいは「皮質よりも深部に存在する血管」という定義を用いていた<sup>10)</sup>。大血管と異なり小血管の病変は vivo では可視化できないので、脳小血管病は「通常の画像検査で可視化できないような小血管が原因と考えられる脳実質病変」と定義される<sup>11)</sup>。臨床的にはラクナ梗塞、

表3 血管性認知症の病型分類 (文献3, 4)

病型	特徴
多発梗塞性	主幹動脈のアテローム血栓性閉塞, 心原性塞栓症 梗塞容積が大きくなると(100ml以上)認知症と関連
戦略的部位的単一病変	高次脳機能に直接関与する部位(角回, 海馬, 視床など)の限局性病変
小血管病変性	多発性ラクナ梗塞と Binswanger 病が重要
低還流性	高度の血圧低下など脳の循環不全時に虚血に脆弱な部位(海馬, 大脳皮質)が障害される
脳出血性	脳内出血(視床, 前頭葉皮質下), アミロイドアンギオパチーによる多発小出血

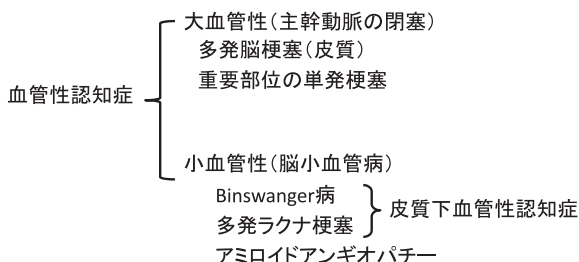


図2 脳小血管病と皮質下血管性認知症の対応

表4 皮質下血管性認知症の診断基準(要点, 文献4, 6, 13)

I 以下の全てを満たす

A 認知機能障害として, 遂行機能障害と記憶障害(おそらく軽度)

B 脳血管障害の存在として, 画像診断による証拠と神経学的症候の存在・既往

画像診断:

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

MRI: 10mm以上の脳室周囲高信号(PVH), 25mm以上の連続する白質病変, または, 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

Binswanger 病, leukoaraiosis, 皮質下血管性認知症, 遺伝性脳小血管病, アミロイド血管症などの総称として「脳小血管病」という言葉が使われている<sup>12)13)</sup>.

### 脳小血管病の主要疾患

脳小血管病に含まれる主な疾患は, 虚血性の多発性ラクナ梗塞, Binswanger 病, および出血

性の脳アミロイド血管症(CAA)の3つである. 多発性ラクナ梗塞と Binswanger 病は前述のように「皮質下血管性認知症」と総称され, 加齢, 高血圧, 糖尿病などを主要な危険因子とし, 小血管病変から虚血性病変を発症する. 画像上の特徴は皮質下病変, つまり多発性脳ラクナ梗塞と深部白質病変であるが, 皮質の病変は殆ど無い. 皮質では小血管分枝が多く密に分布し

表5 久山町研究による日本人血管性認知症43例の病型(文献8)

病型	人数 (%)
多発ラクナ梗塞	18 (41.9)
Binswanger 病	2 (4.7)
多発梗塞	13 (30.2)
戦略的な部位の単一病変	4 (9.3)
広範囲の皮質梗塞	2 (4.7)
脳出血	3 (7.0)
クモ膜下出血	1 (2.3)
計	43 (100)

ているため、一部が閉塞しても虚血に陥りにくいが、深部白質に至る穿通枝動脈は分枝が少ないため、虚血病変を来しやすいからである。なお、広範な白質病変がみられる画像所見を leukoaraiosis と呼ぶ<sup>14)</sup>。Leukoaraiosis で無症状の場合もあるが、加齢・高血圧がリスクであり、進展に伴い認知機能低下と関連する<sup>11)14)</sup>。病理はヒアリン様物質(血漿蛋白や fibrin 沈着やコラーゲン増生による)により血管壁が肥厚することが中心であり、進行すると血管腔が狭くなり arteriolosclerosis と呼ばれる状態になる。

Binswanger 病の多くは高血圧症を合併する高齢者であり、病理所見として大脳皮質下白質の変性(顕微鏡的には髄鞘染色で白質の広範な淡明化と粗鬆化)と脳室拡大を認め、皮質は保たれていることが特徴である<sup>15)</sup>。

これに対して、CAA では皮質が病変の主座であり、出血性病変を特徴とする。CAA の病理像はアミロイドが小血管壁に蓄積して血管壁が肥厚する像である。孤発性 CAA のアミロイドの主成分は多くの場合 A $\beta$  であり、アルツハイマー病に関連して生じる場合が多い<sup>16)</sup>。一部の遺伝性 CAA では原因遺伝子がコードする蛋白が主成分となる場合もある<sup>9)</sup>。画像上は leukoaraiosis, microbleeds を特徴としており、microbleeds も認知機能低下との関連が報告されている。

### 遺伝性脳小血管病

大部分の脳小血管病は孤発性で、加齢、高血

圧、糖尿病などを危険因子とする。それに対して、遺伝性脳小血管病は危険因子を持たず若年発症するという特徴がある。平成21年度厚生労働省研究班では患者数は約500人と推定されているが<sup>8)</sup>(<http://www.nanbyou.or.jp/entry/517>)、疾患の認知度が高くなるに従って今後確定診断例は増えていくと考えられる。主要なものは CADASIL (cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症)、CARASIL (cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy, 皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体劣性脳動脈症)、Fabry 病である(表6)。

CADASIL は遺伝性脳小血管病の大部分を占め、当科でもこれまでに130例以上の CADASIL を遺伝子確定診断してきた。主要な臨床徴候は前兆を伴う片頭痛、皮質下梗塞、抑うつ、無感情、認知症である。典型例では前兆を伴う片頭痛は20才前後から起こり、皮質下梗塞やうつ症状は40~60才、認知症は50~60才で発症する<sup>17)18)</sup>。

CARASIL の疾患概念の確立と原因遺伝子同定は本邦でなされた<sup>19)</sup>。脳以外の部位における特徴的な症状と合わせて、「家族性・若年発症の“Binswanger 病様脳症”に頭部びまん性脱毛と腰痛を伴う一症候群」と呼ばれていた。脳の症状は CADASIL よりも早発で進行も速い。初発神経症状は20~30才で起こる痙性による歩行障害である。23%の患者で40才までに脳卒中様発作がみられた。気分変化や認知機能低下は20~50才に起こり、進行して行く。神経症状に先行して30才までに起こる禿頭と、10~40才で起こる腰痛(変形性脊椎症)が特徴的であるが、CADASIL に特徴的な片頭痛は見られない<sup>20)</sup>。

### おわりに

血管性認知症において重要な位置を占める脳小血管病には、皮質下の虚血性病変を特徴とするものと皮質の出血性病変を特徴とするものが含まれる。殆どが孤発性の発症であり、高血圧

表6 遺伝性脳小血管病（詳細は OMIM <http://www.omim.org/> 参照）

疾患名（遺伝形式）	原因遺伝子	特徴
CADASIL (AD)	<i>NOTCH3</i>	ラクナ梗塞、側頭極と外包に及ぶ白質病変 片頭痛、脳卒中、認知症 小血管平滑筋細胞脱落・Granular Osmiophilic Material 沈着
CARASIL (AR)	<i>HTRA1</i>	ラクナ梗塞、側頭極と外包に及ぶ白質病変 初期から認知機能低下 小血管内膜肥厚・平滑筋細胞脱落、 禿頭・脊椎症合併
Fabry disease (X-linked)	<i><math>\alpha</math>-galactosidase A</i>	TIA/脳梗塞、白質病変、多臓器病変：四肢末端痛、皮疹（angiokeratoma）、低汗症、腎症、心機能不全、不整脈など多彩。スフィンゴ糖脂質が細胞内ライソゾームに蓄積。

CADASIL: Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy; CARASIL: Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

などの危険因子と小血管自身の要因が関与すると考えられる。これに対して、遺伝性脳小血管病は、単一遺伝子変異により脳小血管が primary に障害される。従って、CADASIL, CARASIL に代表される遺伝性脳小血管病の研究を通じて小

血管そのものに着目した血管性認知症全体の病態解明および治療法開発を進めていくことが重要である。

開示すべき潜在的利益相反状態はない。

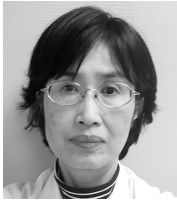
## 文 献

- 1) 国立国会図書館 調査及び立法考査局社会労働課（佐藤通生）認知症対策の現状と課題 調査と情報—ISSUE BRIEF—Number 846 (2015.1.27)
- 2) Okamura H, Ishii S, Ishii T, Eboshida A. Prevalence of dementia in Japan: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2013; 36: 111-118.
- 3) Román GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, Amaducci L, Orgogozo JM, Brun A, Hofman A, et al. (1993) Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 1993; 43: 250-260.
- 4) 日本神経学会 認知症疾患治療ガイドライン 2010
- 5) 水田依久子, 水野敏樹. 脳小血管病 分子脳血管病 2013; 12: 281-283.
- 6) Erkinjuntti T, Inzitari D, Pantoni L, Wallin A, Scheltens P, Rockwood K, Roman GC, Chui H, Desmond DW. Research criteria for subcortical vascular dementia in clinical trials. *J Neural Transm Suppl.* 2000; 59: 23-30.
- 7) Sekita A, Ninomiya T, Tanizaki Y, Doi Y, Hata J, Yonemoto K, Arima H, Sasaki K, Iida M, Iwaki T, Kanba S, Kiyohara Y. Trends in prevalence of Alzheimer's disease and vascular dementia in a Japanese community: the Hisayama Study. *Acta*

第6章 血管性認知症 [https://www.neurology-jp.org/guidelinem/deg/sinkei\\_deg1\\_2010\\_07.pdf](https://www.neurology-jp.org/guidelinem/deg/sinkei_deg1_2010_07.pdf)

- Psychiatr Scand 2010; 122: 319-325.
- 8) Yoshitake T, Kiyohara Y, Kato I, Ohmura T, Iwamoto H, Nakayama K, Ohmori S, Nomiyama K, Kawano H, Ueda K, et al. Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995; 45: 1161-1168.
  - 9) Ferrer I, Kaste M, Kalimo H. Vascular disease. In: Louis DN, Ellison DW, Love S, editors. *Greenfield's Neuropathology*. London: Hodder Headline; 2008; pp121-151.
  - 10) Pantoni L, Sarti C, Alafuzoff I, Jellinger K, Munoz DG, Ogata J, Palumbo V. Postmortem examination of vascular lesions in cognitive impairment: a survey among neuropathological services. *Stroke* 2006; 37: 1005-1009.
  - 11) Pantoni L: Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010; 9: 689-701.
  - 12) 小野寺理 脳小血管病とは何か *臨床神経* 2011; 51: 399-405.
  - 13) 富本秀和 皮質下血管性認知症の診断と治療 *臨床神経* 2010; 50: 539-546.
  - 14) O'Sullivan M: Leukoaraiosis. *Practical Neurol* 2001; 8: 26-38.
  - 15) 馬原孝彦, 羽生春夫, 岩本俊彦 Binswanger 病 日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2014; No.26: 296-301
  - 16) 坂井健二, 山田正仁 孤発性脳アミロイドアンギオパチー 日本臨床 新領域別症候群シリーズ 2014; No.26: 338-342
  - 17) Chabriat H, Joutel A, Dichgans M, Tournier-Lasserre E, Boussier MG. Cadasil. *Lancet Neurol* 2009; 8: 643-653.
  - 18) 水田依久子, 水野敏樹 遺伝性脳小血管病: CADASIL と CARASIL *Dementia Japan* 2015; 29:62-68.
  - 19) Fukutake T. Cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL) : from discovery to gene identification. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011; 20: 85-93.
  - 20) Nozaki H, Nishizawa M, Onodera O. Features of Cerebral Autosomal Recessive Arteriopathy With Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Stroke* 2014; 45: 3447-3453.

## 著者プロフィール



水田 依久子 Ikuko Mizuta

所属・職：京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学・学内講師

略歴：1986年 大阪大学医学部卒

1997年 医学博士（大阪大学医学部遺伝学）

2003～2008年 大阪大学臨床遺伝学研究員

2009～2014年 京都府立医科大学神経内科専攻医

2014年～現職

専門分野：臨床遺伝学

研究テーマ：遺伝性脳小血管病 CADASIL の病態解明

- 主な業績：1. Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T. Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Genet* 2006; 15: 1151-1158.
2. Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, Ashida R, Takahashi Y, Goto J, Fukuda Y, Date H, Iwata A, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T, Tsuji S. Mutations for Gaucher disease confer high susceptibility to Parkinson disease. *Arch Neurol* 2009; 66: 571-576.
3. Mizuta I, Takafuji K, Ando Y, Satake W, Kanagawa M, Kobayashi K, Nagamori S, Shinohara T, Ito C, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Kanai Y, Murayama S, Nakagawa M, Toda T. YY1 binds to  $\alpha$ -synuclein 3'-flanking region SNP and stimulates antisense noncoding RNA expression. *J Hum Genet* 2013; 58: 711-719.
4. Mizuno T, Mizuta I, Tomimoto H. Evaluation of NOTCH3 Pro167Ser Variation in a Japanese Family with Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarcts and Leukoencephalopathy. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2016; 6: 183-184.