

6. その他の脳血管障害

6-4. 血管性認知症、血管性認知障害

推奨

1. 血管性認知症および血管性認知障害の予防には、脳卒中危険因子の管理が重要で、とくに中年期の血圧管理が老年期の認知機能に影響する。アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)、Ca拮抗薬などの降圧薬が推奨される(グレードB)。
2. 血管性認知症の中核症状の治療には、ドネペジル(附記参照)(グレードB)、galantamine(グレードB)、rivastigmine(グレードC1)のコリンエステラーゼ阻害薬(ChEI)、およびNMDA受容体阻害薬であるmemantine(グレードB)が推奨される(ただし本邦未承認)。脳梗塞後の意欲低下に対してはニセルゴリンが推奨される(グレードB)。血管性認知症を含めた認知症の治療に対するイチョウ葉エキス効果に関しては十分なエビデンスはない(グレードC1)。

(附記)

いずれの降圧薬にも「血管性認知症の予防」という保険適応はない。ドネペジルは、アルツハイマー病の治療に対して承認されているが、血管性認知症に対しては本邦未承認。Galantamine、rivastigmine、memantineも本邦未承認で、現在アルツハイマー病に対して臨床治験中。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」に対してのみ保険上承認されている。イチョウ葉エキスは、わが国では健康食品として扱われている。

●エビデンス

血管性認知症(vascular dementia: VaD)は、認知症の原因疾患としては、アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)に次いで多く、脳血管障害(cerebrovascular disease: CVD)に起因する認知症で、脳血管障害と認知症の間に因果関係が存在するものと定義される。血管性認知症の原因には、脳梗塞、脳出血、クモ膜下出血に加えて脳循環不全、低灌流、白質病変などの病型も含まれる。かつては、無症候性脳血管障害も含めて、脳血管障害を有する認知症のほとんどが血管性認知症に分類されていたが、現在の考え方では、脳血管障害はアルツハイマー病の増悪因子と見做されており、「脳血管障害を有するアルツハイマー病(AD with CVD)」という概念も広く受け容れられている。したがって、脳血管障害を有する認知症が全て血管性認知症という訳ではない。さらに最近では認知症に至らない比較的軽症の認知機能障害までも包含した血管性認知障害(vascular cognitive impairment: VCI)という概念が提唱され、軽症の認知機能障害を含めて幅広く捉えて病早期から治療を開始すべきとされている。

しかしながら、血管性認知障害の定義にも2通りあり、①脳血管障害に起因する軽症の認知機能障害から血管性認知症までを包含する広義の考え方と、②認知症には至らない軽症の認知機能障害のみを指す狭義の考え方があり、研究者の立場によって用語の使い方が

異なる。血管性認知症とアルツハイマー病には、危険因子や病理学的所見など共通する点も指摘されていることから、両者を厳密に区別せずに混合型認知症(mixed dementia)と見做す考え方も受け容れられつつある。

血管性認知症および血管性認知障害の予防には、脳卒中危険因子の管理が有効とされている。

①中年期の血圧管理が老年期の認知機能に影響を及ぼすことは数多くの疫学研究から示唆されている。高齢者収縮期高血圧患者を対象に行われた大規模臨床試験(Syst-Eur)¹⁾では、CCB(ニトレンジピン)投与群では、血管性認知症を含めた認知症発症率が対照群よりも55%低減し、さらに対照群では観察期間中に認知機能の低下がみられたが、実薬群で軽度ながら改善した(Ia)。70歳以上の高血圧患者を対象にARB(カンデサルタン)の降圧治療の有用性を検証した大規模臨床試験(SCOPE)²⁾では、MMSEが24~28点の症例において認知機能の低下と脳卒中発症のリスクを低減させた(Ib)。日本も参加した脳卒中の二次予防を目的とした大規模臨床試験(PROGRESS)³⁾において、ACE阻害薬(ペリンドプリル)および利尿薬(インダパミド)を投与した患者群では、脳卒中の再発が有意に抑制され、さらに血管性認知症およびアルツハイマー病の発症が有意に低く、認知機能低下を示した症例も有意に少なかった(Ia)。

したがって、血圧の厳格な管理は脳卒中の再発を抑制するのみならず、認知機能の低下や認知症の発症を予防すると考えられている。同様にその他の降圧薬を用いた大規模臨床試験においても、実薬群において血管性認知症を含めた認知症の発症が抑制されるという結果が報告されている⁴⁶⁾。しかしながら、こうした大規模臨床試験のメタアナリシスの結果は、脳卒中の既往のない症例に降圧薬を投与したときの短期間の観察では、認知症発症のリスク軽減効果は確定的ではないと指摘している⁷⁾。

②認知症に対するアスピリンを含めた非ステロイド性消炎鎮痛薬(non-steroidal anti-inflammatory drugs : NSAIDs)の予防効果については、厳密な意味でのRCTは行われていないが、複数の臨床試験の結果からアルツハイマー病に対してリスクを低減する可能性が報告されている(IIa)⁸⁾。一方、血管性認知症に対するRCTの結果は未だ報告されていない。オーストラリアの70歳以上の15,000人を対象とした血管性認知症の一次予防に対する低用量アスピリンの効果を検証する大規模臨床試験(ASPREE)が現在進行中である⁹⁾。

③スタチンによる認知症の発症抑制を示す報告¹⁰⁾もあるが、否定的な報告が相次ぎ、アルツハイマー病に対する抑制効果は証明されていない¹¹⁾。血管性認知症に対しては発症抑制効果を示す報告¹²⁾もある(Ib)。

血管性認知症の中核症状の治療について概説する。

④コリンエステラーゼ阻害薬であるドネペジルはNINDS-AIRENの診断基準に沿って診断された血管性認知症において、二重盲検無作為割付臨床試験^{13, 14)}で、プラセボ群に対して認知機能の有意の改善が認められた(Ia)。galantamineも同様に、二重盲検無作為割付臨床試験^{15, 16)}で、血管性認知症および脳血管障害を有するアルツハイマー病においてプラセボ群と比較して有意の改善が得られた(Ia)。rivastigmineはオープン試験¹⁷⁾においてプラセボ群に比べて有効性が示された(Ib)。血管性認知症にコリンエステラーゼ阻害薬が奏効する理由として、皮質下の虚血性病変によりコリン作動神経回路が損傷されていることや、アルツハイマー病の病理が共存することなどがあげられている。

⑤NMDA受容体阻害薬のmemantineも、galantamineと同様に、二重盲検無作為割付臨

床試験¹⁸⁻²⁰⁾で、血管性認知症および脳血管障害を有するアルツハイマー病においてプラセボ群と比較して有意の改善が得られた(Ia)。

⑥複数の臨床試験の結果²¹⁾から、ニセルゴリンは、血管性認知障害の認知機能の改善に有用性が示され、わが国では「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による意欲低下の改善」に対して保険適応を有する(Ia)。nimodipine(本邦未承認)も複数の臨床試験の結果²²⁾から、血管性認知症と混合型認知症の治療に有用性が示された(Ib)。イチョウ葉エキス(Gingko biloba)は複数の臨床試験結果²³⁾から血管性認知症を含む認知症の治療に有効性あり(Ib)。抑肝散は小数例の臨床試験²⁴⁾で周辺症状の改善に有効であった(IIb)。

引用文献

- 1) Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998 ; 352 : 1347-1351
- 2) Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes : Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens* 2005 ; 18 : 1052-1059
- 3) Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. 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 : 1069-1075
- 4) Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Marasi G, Pasotti C, Poletti L, et al. Effects of valsartan compared with enalapril on blood pressure and cognitive function in elderly patients with essential hypertension. *Eur J Clin Pharmacol* 2004 ; 59 : 863-868
- 5) Tedesco MA, Ratti G, Mennella S, Manzo G, Grieco M, Rainone AC, et al. Comparison of losartan and hydrochlorothiazide on cognitive function and quality of life in hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 1999 ; 12 : 1130-1134
- 6) Fogari R, Mugellini A, Zoppi A, Lazzari P, Destro M, Rinaldi A, et al. Effect of telmisartan/hydrochlorothiazide vs lisinopril/hydrochlorothiazide combination on ambulatory blood pressure and cognitive function in elderly hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2006 ; 20 : 177-185
- 7) McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 (2) : CD004034
- 8) Beard CM, Waring SC, O'Brien PC, Kurland LT, Kokman E. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer's disease : a case-control study in Rochester, Minnesota, 1980 through 1984. *Mayo Clin Proc* 1998 ; 73 : 951-955
- 9) Nelson M, Reid C, Beilin L, Donnan G, Johnston C, Krum H, et al. Rationale for a trial of low-dose aspirin for the primary prevention of major adverse cardiovascular events and vascular dementia in the elderly : Aspirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE). *Drugs Aging* 2003 ; 20 : 897-903
- 10) Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 1439-1443
- 11) Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, Fitzpatrick AL, Lopez OL, Newman AB, et al. Statin use and the risk of incident dementia : the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005 ; 62 : 1047-1051

- 12) Suribhatla S, Dennis MS, Potter JF. A study of statin use in the prevention of cognitive impairment of vascular origin in the UK. *J Neurol Sci* 2005 ; 229-230 : 147-150
- 13) Wilkinson D, Doody R, Helme R, Taubman K, Mintzer J, Kertesz A, et al. Donepezil in vascular dementia : a randomized, placebo-controlled study. *Neurology* 2003 ; 61 : 479-486
- 14) Roman GC, Wilkinson DG, Doody RS, Black SE, Salloway SP, Schindler RJ. Donepezil in vascular dementia : combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005 ; 20 : 338-344
- 15) Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, Damaraju CV. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease : a randomised trial. *Lancet* 2002 ; 359 : 1283-1290
- 16) Auchus AP, Brashear HR, Salloway S, Korczyn AD, De Deyn PP, Gassmann-Mayer C. Galantamine treatment of vascular dementia : a randomized trial. *Neurology* 2007 ; 69 : 448-458
- 17) Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia : a randomized, controlled, open 12-month study in 208 patients. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2003 ; 18 : 265-272
- 18) Orgogozo JM, Rigaud AS, Stoffler A, Mobius HJ, Forette F. Efficacy and safety of memantine in patients with mild to moderate vascular dementia : a randomized, placebo-controlled trial (MMM 300). *Stroke* 2002 ; 33 : 1834-1839
- 19) Wilcock G, Mobius HJ, Stoffler A. A double-blind, placebo-controlled multicentre study of memantine in mild to moderate vascular dementia (MMM500). *Int Clin Psychopharmacol* 2002 ; 17 : 297-305
- 20) 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 : 782-792
- 21) Bes A, Orgogozo JM, Poncet M, Rancurel G, Weber M, Bertholom N, et al. A 24-month, double-blind, placebo-controlled multicentre pilot study of the efficacy and safety of nicergoline 60 mg per day in elderly hypertensive patients with leukoaraiosis. *Eur J Neurol* 1999 ; 6 : 313-322
- 22) Pantoni L, Bianchi C, Beneke M, Inzitari D, Wallin A, Erkinjuntti T. The Scandinavian Multi-Infarct Dementia Trial : a double-blind, placebo-controlled trial on nimodipine in multi-infarct dementia. *J Neurol Sci* 2000 ; 175 : 116-123
- 23) Kanowski S, Herrmann WM, Stephan K, Wierich W, Horr R. Proof of efficacy of the ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia. *Pharmacopsychiatry* 1996 ; 29 : 47-56
- 24) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, Tomita N, 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 : 248-252