
血管性認知症の画像診断： 脳小血管病変と認知機能障害の関連

Radiological diagnosis of vascular dementia;
association between small vessel disease and cognitive impairment.

三重大学大学院医学系研究科・神経病態内科学／教授、認知症医療学講座／教授

富本秀和*

Key words : 血管性認知症、アミロイド血管症、脳小血管病、微小出血、微小梗塞

1. はじめに

血管性認知症の診断は脳卒中と認知機能低下の時間的関連で規定される場合 (temporally-supported)、および脳血管病変の特徴と分布から規定される場合 (neuroimaging-supported) がある。脳卒中発作の後に認知機能が低下した場合、当該病変は認知機能低下に一定の影響があると考えられる。脳卒中後認知症、多発梗塞性認知症、strategic single infarct dementia など、明らかな脳卒中発作を呈する一群のものが temporally-supported に相当する。一方、Neuroimaging-supported とされる認知機能低下は、無症候性に経過しやすい脳小血管病の多くが相当する。脳小血管病で影響される血管サイズは直径 1mm 以下であり、小・細動脈から毛細血管、細静脈、小静脈を含む。主幹動脈病変と異なり、その大部分は病変が小さいため、脳卒中や一過性脳虚血発作を呈することなく無症候に経過する。虚血や出血巣の部位や広がり、程度から認知機能障害の原因と判断されるが、その根拠として神経症候学、臨床病理学的裏付けが必要である。Kalaria らは病変のタイプと認知機能との関連を臨床病理学的に検討し、表のごとく報告している (表 1)¹⁾。

脳小血管病は Pantoni により 6 病型に分類されているが、その大部分は高血圧性脳小血管病 (1 型)、

脳アミロイド血管症 (2 型) である。高血圧性脳小血管病は文字通り高血圧が原因となるもので、穿通枝領域に好発し、ラクナ梗塞、白質病変、深部型微小出血 (microbleeds; MBs)、normal appearing white matter (NAWM) などが含まれる。一方、脳アミロイド血管症は皮質領域に好発し、脳葉型微小出血 (Lobar MBs)、皮質型脳表ヘモジデローシス (cortical superficial siderosis: cSS)、皮質微小梗塞 (cortical microinfarct: CMI) を生じる。

2. 主に高血圧性脳小血管病に起因するもの

a. 白質病変

白質病変は一般的な重症度分類である Fazekas スケールや Schmidt スケールでは、その広がりによって 0~3 の 4 段階に分けられている。このうち Fazekas スケールでグレード 1 とされる点状の白質病変は通常は無症候に留まる。初期融合性のグレード 2、融合性からび漫性のグレード 3 では認知機能低下の原因となりうるが、グレード 3 であっても無症候であることも多い。即ち、同程度の広がり、白質病変があっても認知機能正常の場合と、認知機能低下を示す場合がある。白質病変が認知機能に与える影響は空間的な広がりのみならず、拡散異方性の低下程度が影響する可能性が指摘されている。即ち、一定部位の中では同程度の白質病変のように見えても、その障害の重症度はさまざまである。さらに、白質は均質な構造物ではなく、白質内を走行する神

* Hidekazu Tomimoto, MD: Professor, Department of Neurology and Department of Dementia Prevention and Therapeutics

表 1 各種脳病変の特徴と認知機能低下との関連
(文献 1 より引用)。

Pathological Feature	Predominant Location	Frequency	Association With CI
Atheromas	Carotid artery bifurcation and internal	High	Weak
Atheromatous and occlusive disease	Circle of Willis, proximal branches of MCA, ACA, PCA	High	Moderate
Complete infarctions (macroscopic), arterial territorial infarctions	Cortical and subcortical regions	Moderate	Weak
Lacunar infarcts	WM, basal ganglia, thalamus	Moderate	Moderate
Cystic infarcts	WM, basal ganglia, thalamus	Moderate	Unknown
Small or microinfarcts	Cortical and subcortical	High	Strong
Hyalinosis, lipohyalinosis, fibroid necrosis	WM, cortical and subcortical grey matter	Moderate	Unknown
Cribriform change, perivascular spacing	WM, basal ganglia, internal and external capsules	High	Strong
Demyelination and oligodendrocyte changes	WM	High	Strong
Gliosis: astrocytosis and microgliosis	WM, cortical and subcortical	Variable	Moderate
Cerebral amyloid angiopathy	Cortical	Moderate	Moderate
Intracerebral hemorrhages	Cortical, subcortical and lobar	Low	Moderate
Microspongy form change	Neocortical layer I-II	Moderate	Unknown
Laminar necrosis, gliosis	Neocortical ribbon	Low	Unknown
Hippocampal atrophy and sclerosis	CA1-CA4	Moderate	Strong
Alzheimer type of pathology (concomitant)	Hippocampus, neocortex	Low	Strong

経線維束ごとに認知機能に影響する程度が異なっているため、神経線維束ごとに拡散異方性の低下を評価することが必要ある²⁾。MR tractographyの拡散テンソル画像はこのような評価が可能であり、今後、白質病変と認知機能との相関を調べるうえで重要な視点である。

b. ラクナ梗塞

ラクナ梗塞は直径が3-15mmの穿通枝領域の梗塞であり、脳梗塞全体の約1/3を占めている。ラクナ梗塞は必ずしも症候性になるとは限らず、無症候性に経過する場合もあり、疫学調査では高齢者の頭部MRIで1-2割に観察される。無症候性脳梗塞は脳卒中や認知症の危険因子であり、その発症リスクを脳卒中はおよそ3倍、認知症は2倍に増加させる。優位側の視床や海馬など機能的に重要な部位に生じたラクナ梗塞は単発であっても記憶などの高次機能障害を呈することがあり、strategic single infarct dementiaの原因となる。多発例では皮質→基底核→視床→皮質の投射回路を傷害し、主に前頭葉の機能障害の原因となる。

c. 深部型 MBs

MBsはT2*強調画像、磁化率強調画像(susceptibility-weighted imaging; SWI)など磁性体に高感度な撮像

法で検出される、直径5mmまたは10mm以下の低信号域である。病理学的検討では、大部分のMBsは血管周囲の微小血腫やヘモジデリンを貪食したマクロファージの集簇に対応する。Rotterdam Scan Studyでは良好な撮像条件のもとでMBsは消失することなく経年的に増加し、3.4年のフォロー期間中に10%の患者に新たなMBsの出現を認めたという。

視床、基底核、橋などの皮質下領域に生じるMBsは深部型MBsと呼ばれており、主な原因は高血圧である。脳ドックのデータでは、深部型MBsは認知機能低下と関係し、特に計算や注意などの前頭葉機能との関連が顕著であったと報告されている³⁾。MBsが直接的に神経症状を呈することは極めてまれであるが、脳幹のMBsが注視麻痺の原因と考えられた症例もある⁴⁾。MBsは日本人を含むアジア人に多く、多発例では脳出血の危険因子となることから抗血栓療法に際して慎重な取り扱いが必要になる。

3. 主にアミロイド血管症に起因するもの

a. 皮質下出血

正常血圧の高齢者に生じる皮質下出血の原因となり、多発する場合もある。アミロイド血管症や高血圧、ときには血管奇形や微小動脈瘤が原因となる。

皮質下出血例におけるアミロイド血管症の臨床診断は Boston 診断基準に基づいて行われるが、確定診断は病理診断による。

b. 脳葉型 MBs

脳葉型 MBs は脳脊髄液のアミロイド β 42 低値、リン酸化タウ高値、*Apo E4* 遺伝子型と関連するため、その存在はアルツハイマー病を示唆する。しかし、脳葉型 MBs はアミロイド PET 陽性のみならず、白質病変、ラクナ梗塞などの高血圧性脳小血管病変とも関連するとのデータがあり、高血圧の関与も示唆される。即ち、高血圧性脳小血管病は脳葉型 MBs の原因となることがあり、この場合、深部型と脳葉型が併存する混合型 MBs の形をとる。一方、脳葉に限局し深部に MBs を認めない脳葉限局型 (Strictly lobar MBs) は原因として脳アミロイド血管症が示唆される。なお、脳葉限局型 MBs は頭頂葉に多く、高血圧性脳小血管病に起因する場合は後頭・頭頂葉に多いとする報告もあるが⁵⁾、この点は今後の検証が必要である。

c. 限局型脳表ヘモジデロシス

円蓋部の大脳皮質の脳溝に沿った線条の信号異常域であり、T2*強調画像、SWI で高感度に描出される。複数の脳葉に亘って分布することがあり、若年者では Reversible cerebral vasoconstriction syndrome (RCVS) や posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) などの多様な原因によるが⁶⁾、高齢者では大部分は脳アミロイド血管症が原因である⁷⁾。発症時に一過性の脱力やしびれ感などの臨床症状を呈す

ることがあり、一過性脳虚血発作との鑑別を要する。
d. CMI

CMI は径数十ミクロンから 5mm までの大きさの梗塞であり、その発症機転は虚血である。小径のものは不完全梗塞に留まり、空洞形成のないグリオーシスを呈するが、大径のものは空洞を形成して周囲にグリオーシスを随伴する。疫学的病理研究の結果では認知機能障害と強く関連し、アルツハイマー病や脳アミロイド血管症の患者で支配血管の境界領域や後頭葉優位に観察されるが、アルツハイマー病のない健常高齢者でも認める場合がある。Suter らは健常高齢者の 2.5%、アルツハイマー病の 32.4% に観察されたと報告している⁸⁾。

従来、皮質微小梗塞は顕微鏡でのみ観察される“invisible”な病巣と記載されてきたが、われわれは、2mm を超える比較的大径のものであれば 3 Tesla 以上の高磁場 MRI で検出できることを明らかにしている (図 1)^{9,10)}。

4. 脳小血管病の相互の関連について

高血圧性脳小血管病の好発部位は視床、基底核、橋などの穿通枝領域である。一方、脳アミロイド血管症は大脳皮質に好発し、上記の穿通枝領域や白質などには比較的稀である。その意味では 2 つの脳小血管病には相互に棲み分けがみられるが、いずれかの血管変化が高度になるに従って、もう一方も高度となる共進展の傾向がある。

さらに、脳小血管病変の間でも高率な共存が示さ

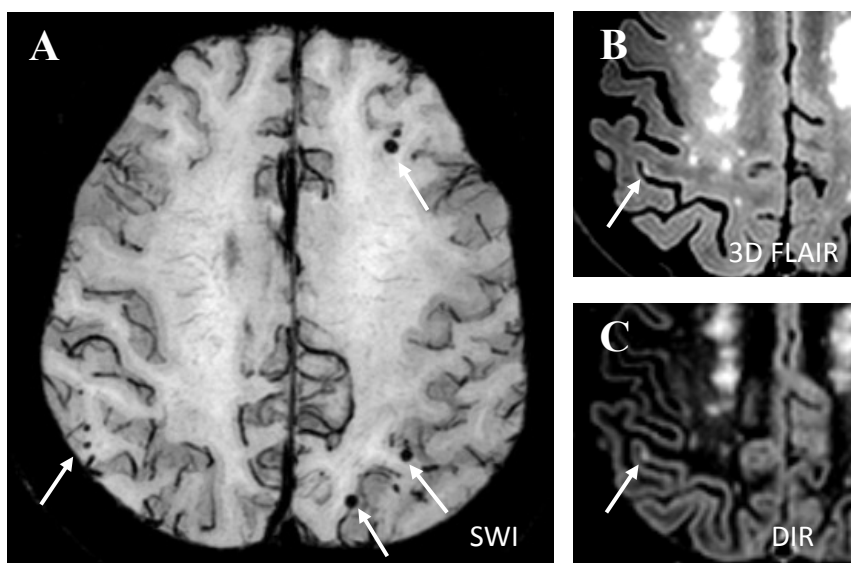


図 1 アルツハイマー病患者脳の頭部 MRI 画像。

A は磁化率強調画像、B は fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像、C は double inversion recovery (DIR) 画像を示す。脳葉型 MBs (A の→) と CMI (B、C の→) は重畳しない。

れている。近年、Charidimouらは放線冠で血管周囲腔の拡大をみとめる場合、大脳皮質に脳アミロイド血管症が高率に存在することを報告している¹¹⁾。われわれのもの忘れ外来受診者215名の観察データでは、3 Tesla MRIで3D FLAIR, DIR (double inversion recovery)による撮像を行った場合に、CMIは13%、磁化率強調画像ではMBsは63%、cSSは6%に観察されている。相互の関連をみると、cSS、脳葉型MBs、CMIは重複して存在し、脳アミロイド血管症が共通の発症基盤となっていることが示唆される。一方、CMIの一部はラクナ梗塞、白質病変などの高血圧性脳小血管病とも共存する傾向が認められた。さらに、深部型MBsがある症例ではCMIと脳葉型MBsの共存傾向が乏しく、CMIの一部は高血圧性脳小血管病の影響下にあることが示唆された。以上から、CMIには脳アミロイド血管症に関連するもの (amyloid-related CMI)、アミロイド血管症以外の機序によるもの (non amyloid-related CMI) が存在することが推定される。

5. 結語

様々な脳小血管病変で認知機能障害との関連が示されており、特に前頭葉機能低下との関連が強い。cSS、脳葉限局型MBs、CMIは脳アミロイド血管症との関連が強く、脳出血発症前のバイオマーカーとなることが期待される。

参考文献

- 1) Kalaria RN. Cerebrovascular disease and mechanisms of cognitive impairment: evidence from clinicopathological studies in humans. *Stroke*. 43: 2526-2534, 2012
- 2) Tomimoto H. White matter integrity and cognitive dysfunction; Radiological and neuropsychological correlations. *Geriatr Gerontol Int suppl* 1: 3-9, 2015
- 3) Yakushiji Y, Noguchi T, Hara M et al. Distributional impact of brain microbleeds on global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke*. 43: 1800-1805, 2012
- 4) Watanabe A, Kobashi T. Lateral gaze disturbance due to cerebral microbleed in the medial lemniscus in the mid-pontine region: a case report. *Neuroradiology* 47: 908-911, 2005
- 5) Lee SH, Kim SM, Kim N et al. Cortico-subcortical distribution of microbleeds is different between hypertension and cerebral amyloid angiopathy. *J Neurol Sci*. 258: 111-114, 2007
- 6) Cuvinciu V, Viguier A, Calviere L et al. Isolated acute nontraumatic cortical subarachnoid hemorrhage. *AJNR Am J Neuroradiol* 31: 1355-1362, 2010
- 7) Martínez-Lizana E, Carmona-Iragui M, Alcolea D et al. Cerebral amyloid angiopathy-related atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: an ARIA before the tsunami. *J Cereb Blood Flow Metab*. 35: 710-717, 2015
- 8) Suter OC, Sunthorn T, Kraftsik R et al. Cerebral hypoperfusion generates cortical watershed microinfarcts in Alzheimer disease. *Stroke* 33: 1986-1992, 2002
- 9) Ii Y, Maeda M, Kida H, et al. In vivo detection of cortical micro infarcts on ultrahigh-field MRI. *J Neuroimaging* 23: 28-32, 2013
- 10) van Veluw SJ, Zwanenburg JJ, Engelen-Lee J et al. In vivo detection of cerebral cortical microinfarcts with high-resolution 7T MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 33: 322-329, 2013
- 11) Charidimou A, Hong YT, Jäger HR et al. White matter perivascular spaces on magnetic resonance imaging: marker of cerebrovascular amyloid burden? *Stroke*. 46: 1707-1709, 2015

この論文は、平成26年11月8日(土)第20回中部老年期認知症研究会及び、平成27年10月24日(土)第21回北海道老年期認知症研究会で発表された内容です。