
Small vessel disease と認知機能障害

Cerebral small vessel disease and cognitive impairment

佐賀大学医学部内科学講座神経内科

薬師寺祐介* (講師) 吉川正章 溝口 恵 原 英夫

はじめに

近年、脳卒中や認知症の領域で注目されている脳小血管病 (Cerebral small vessel disease: SVD) の責任血管径は約 40-900 μ m (概ね 100 μ m) と細く、現在も画像上の直接観察が困難である。よって現状で SVD を論じるには、附随する画像所見 (SVD 関連所見) に依存するしかない¹⁾。古典的 SVD 関連所見としては、ラクナ、白質病変があり、それらの認知機能障害への関連はよく知られている。MRI を用いた研究により、微小脳出血 (cerebral microbleeds: CMBs)、拡大血管周囲腔 (perivascular spaces: PVS)、脳表へモジデリン沈着 (cortical superficial siderosis: cSS) も新たに SVD 関連所見として加えられるようになってきた²⁾。本稿ではこれらの、いわゆる“新興 SVD 関連所見”と認知機能障害について概説する。

1. SVD による神経障害

脳血管は中大脳動脈や脳表の軟膜動脈から脳深部に向かい、穿通細動脈を経てやがて平滑筋を失い毛細血管となる³⁾。一般的な高血圧性細動脈障害や脳アミロイドアンギオパシー (cerebral amyloid angiopathy: CAA) による SVD の首座は 40-900 μ m の細動脈レベル以遠である^{1, 4)}。脳小血管は、「脳内で最も代謝の活発な、“大脳核や白質繊維間”のネットワーク機能を最適に維持する臓器」であり⁵⁾、その障害である SVD によるネットワーク破綻の結果として認知機能障害が起こることが推測される。このレベルの動脈周囲には内皮細胞、アストロサイト等で構成される血液脳関門が存在し、神経細胞へのエネルギー供給の役割を担っている。一方で細動脈レベルに存在する平滑筋は、その拍動を血管周囲腔に伝え、腔内

の神経細胞由来の排泄溶液を細動脈とは逆行性にドレナージする動力源となる⁶⁾。すなわち SVD による脳のネットワーク障害には、血液脳関門障害によるエネルギー供給障害と、平滑筋障害による排泄物のドレナージ障害が軸となっている。

2. 新興 SVD 関連所見

CMBs は T2*強調 MRI や susceptibility-weighted imaging (SWI) で円形に描出される 10mm 以下の点状病変である^{1, 2)}。健常人の約 5%に見られ、病理学的に、破綻した細動脈から脳実質内へ漏出した微量の血液分解産物を反映している。CMBs は分布パターンにより、脳表限局型とその他 (脳深部・テント下型) に二分され、前者は CAA、後者は高血圧性細動脈障害によるものとされる^{7, 8)}。

PVS は T2 強調画像で基底核や脳深部白質 (半卵円中心部) に見られる直径 3mm 未満の点状・線状高信号病変である²⁾。これらの病変は若年からも出現し、健常成人全体では軽度のもも含めると、前者は 93%、後者は 99%に見られる⁹⁾。機序としては、細動脈拍動作用の低下により、腔内排泄物のドレナージ障害をきたすことで、腔の拡大を招いていると考えられている⁶⁾。基底核の重症 PVS は脳深部 CMBs に関連し、病理学的には高血圧性細動脈硬化が強く関連している⁵⁾。一方、半卵円中心部の重症 PVS は脳表限局性と関連することから⁴⁾、背景にはアミロイド排泄障害があると考えられている¹⁰⁾。

cSS は病理学的には脆弱な軟膜上の血管由来のへモジデリンを見ており、T2*強調 MRI や SWI 上、典型的には“track-like”と表現される低信号-高信号-低信号の 3 列の帯状病変を呈する¹¹⁾。二つの低信号の

* Yusuke Yakushiji (Lecture), Masaaki Yoshikawa, Megumi Mizoguchi, Hideo Hara: Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Saga University Faculty of Medicine

帯は脳溝を形成する脳回表面上に沈着するヘモジデリンである。cSSはCAAに特異的な点で、高血圧による細動脈硬化とCAAの両者の病理を有するCMBsやPVSと異なる。

3. SVDと認知機能障害

古典的SVD関連所見である、ラクナや白質病変が認知機能低下に関連することは多くの研究で示されている。本稿では、新興SVD関連所見と認知機能障害について、背景疾患のバイアスの少ない健常人での研究結果を交えて以下に述べる。

CMBsと認知機能障害については比較的多くの研究がなされており、既にメタアナリシスでも有意性が示されている¹²⁾。健常人での関連は、我々がやっている脳ドック研究のKashima Scan Studyで明らかにされた¹³⁾。神経学的異常のない脳ドック受診者においてCMBsの存在、数は認知機能低下に関連していた。その後、分布パターン別の検証がなされ、Rotterdam Scan Studyでは脳表限局型CMBsが¹⁴⁾、対してKashima Scan Studyでは脳深部・テント下型（特に基底核）CMBsが関連し¹⁵⁾、いずれも実行機能が低下するパターンであった。これらの相違は、両研究間でのCMBs分布パターンの優位性（前者では脳表限局型CMBsが多く、後者では脳深部・テント下型CMBsが多いこと）による統計学的なパワーの差に起因している可能性もあり、CMBsの分布パターン別の認知機能低下を論じるのは意味がないのかもしれない。

PVSと認知機能に関してはフランスでのpopulation-based studyで横断的・縦断的検証がなされている¹⁶⁾。横断的検証では基底核や半卵円中心部の重症PVSはともに認知症患者に多かった。また縦断的研究では基底核の重症PVSは言語流暢、精神運動速度、遂行機能低下に独立して関与していた。これらの関係はアミロイドβ蛋白を含めたPVS内の排泄物のドレナージ障害が

認知症発症に関与しうることを示唆している。

健常人におけるcSSと認知障害の関連について検証した研究はまだない。この要因の一つとしてcSSの発現率が極めて少なく、健常人での研究が困難であることがあげられる。事実、cSSはRotterdam Scan Studyでは0.7%にしか見られず¹⁷⁾、我々のKashima Scan Studyでは1700名を越す登録者の中で1例も見られなかった（未発表データ）。認知症外来患者を対象とした横断的研究では5%の割合でcSSが見られたが、cSS有群（n=12）とcSS無群（n=230）の間において認知機能や日常生活レベルに差はなかった¹⁸⁾。この理由は考察されていないが、統計学的パワーの問題かもしれない。

以上のように新興SVD関連病変は概ね認知機能低下と関連しうる。しかしその関連は、認知機能低下の直接原因としての関与ではなく、SVDの進展を示唆する画像マーカーと考えるべきであろう（図）。

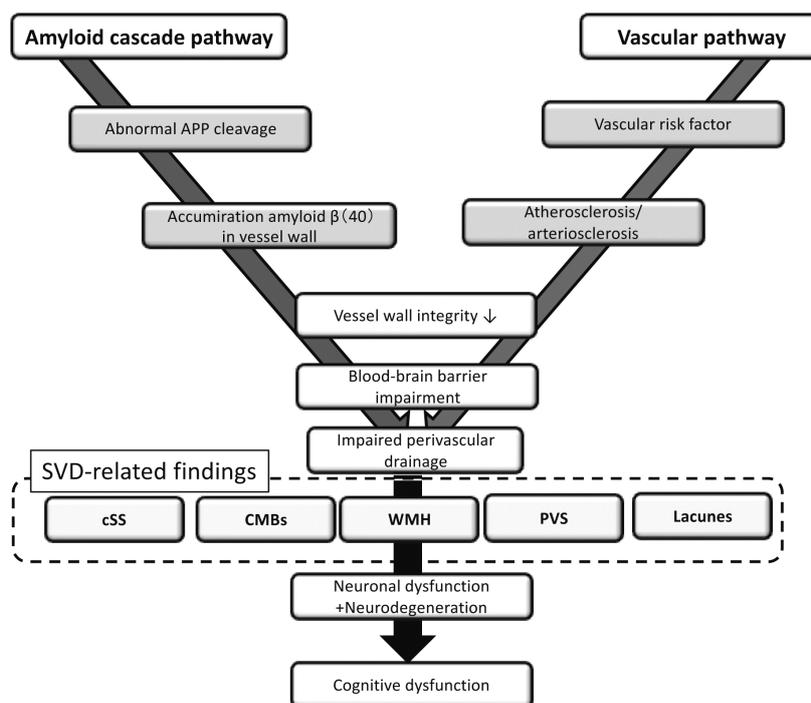


図 脳小血管病（cerebral small vessel disease: SVD）による認知機能低下の仮説カスケード

SVDの発生の機序には異常アミロイド蓄積に起因する流れ（左側：amyloid pathway）と生活習慣病を基盤とした血管障害による流れ（右側：vascular pathway）がある。前者では特にアミロイドβ40の血管壁への沈着が主な障害である。後者では細動脈硬化が前面に立つ。いずれも血液脳関門の障害や血管周囲腔のドレナージ障害を招き、結果として神経細胞障害・変性を経て認知機能障害が生じる。これらの過程で画像上のSVD関連所見（SVD-related findings）が生まれてくる。

- APP=amyloid-beta precursor protein
- cSS=cortical superficial siderosis
- CMBs=cerebral microbleeds
- WMH=white matter hyperintensity
- PVS=perivascular spaces

おわりに

SVD 関連所見は SVD 全体の氷山の一角を見ているに過ぎない。しかし、その一角は潜在する病理、すなわち高血圧性細動脈硬化や CAA の存在・重症度を暗示する有用なメッセージであることを、我々臨床医は認識しなければならない。

参考文献

- 1) Yakushiji Y. Cerebral microbleeds: detection, associations, and clinical implications. *Front Neurol Neurosci* 2016;37:78-92.
- 2) Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol* 2013;12:822-838.
- 3) Wardlaw JM, Smith C, Dichgans M. Mechanisms of sporadic cerebral small vessel disease: insights from neuroimaging. *Lancet Neurol* 2013;12:483-497.
- 4) Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701.
- 5) Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:336-349.
- 6) Arbel-Ornath M, Hudry E, Eikermann-Haerter K, et al. Interstitial fluid drainage is impaired in ischemic stroke and Alzheimer's disease mouse models. *Acta Neuropathol* 2013;126:353-364.
- 7) Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2008;70:1208-1214.
- 8) Yakushiji Y, Yokota C, Yamada N, Kuroda Y, Minematsu K. Clinical characteristics by topographical distribution of brain microbleeds, with a particular emphasis on diffuse microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2011;20:214-221.
- 9) Yakushiji Y, Charidimou A, Hara M, et al. Topography and associations of perivascular spaces in healthy adults: The Kashima Scan Study. *Neurology* 2014;83:2116-2123.
- 10) Charidimou A, Jaunmuktane Z, Baron JC, et al. White matter perivascular spaces: An MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy? *Neurology* 2014;82:57-62.
- 11) Charidimou A, Linn J, Vernooij MW, et al. Cortical superficial siderosis: detection and clinical significance in cerebral amyloid angiopathy and related conditions. *Brain* 2015;138:2126-2139.
- 12) Lei C, Lin S, Tao W, Hao Z, Liu M, Wu B. Association between cerebral microbleeds and cognitive function: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:693-697.
- 13) Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, et al. Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke* 2008;39:3323-3328.
- 14) Poels MM, Ikram MA, van der Lugt A, et al. Cerebral microbleeds are associated with worse cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Neurology* 2012;78:326-333.
- 15) Yakushiji Y, Noguchi T, Hara M, et al. Distributional impact of brain microbleeds on global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke* 2012;43:1800-1805.
- 16) Zhu YC, Dufouil C, Soumare A, Mazoyer B, Chabriat H, Tzourio C. High degree of dilated Virchow-Robin spaces on MRI is associated with increased risk of dementia. *J Alzheimers Dis* 2010;22:663-672.
- 17) Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, Krestin GP, Breteler MM, van der Lugt A. Superficial siderosis in the general population. *Neurology* 2009;73:202-205.
- 18) Na HK, Park JH, Kim JH, et al. Cortical superficial siderosis: a marker of vascular amyloid in patients with cognitive impairment. *Neurology* 2015;84:849-855.

この論文は、平成 28 年 7 月 30 日（土）第 30 回老年期認知症研究会で発表された内容です。