

## ＜シンポジウム (2)ー7ー1＞脳出血—最新の内科的アプローチ

# 脳出血治療の最新治験 微小脳出血：その意義と管理

薬師寺祐介 原 英夫

(臨床神経 2012;52:1106-1109)

Key words : 微小脳出血, 脳血管障害, 認知機能障害

### はじめに

微小脳出血 (Cerebral microbleeds : CMBs) の原因は主に高血圧性細動脈症 (Hypertensive arteriopathy : HA) や脳アミロイドアンギオパチー (Cerebral amyloid angiopathy : CAA) である。神経疾患として前者は脳血管障害, 後者はアルツハイマー病との関連があるため, CMBs の研究は脳卒中や認知症をターゲットしたものが多く, 本稿では CMBs の臨床的意義について文献的レビューをおこない, 現時点でおこないうる管理法について提言する。

### CMBs とは

CMBs とは破綻した毛細血管から僅かな赤血球が血管外流出する現象をさす。病理学的には流出した赤血球が血管周囲のマクロファージ内に取り込まれ, ヘモジデリンとして蓄積された状態であり, ヘモジデリンによる磁場不均一が補正されない  $T_2^*$  強調 MRI 上で円形の点状低信号域として見ることが可能である。本撮像法で CMBs として検出されるには, MRI の磁場強度・設定条件にもよるが, 一定量以上の赤血球 (後にヘモジデリン) の血管外流出が必要である<sup>1)</sup>。よって  $T_2^*$  強調 MRI 上で CMBs が 1 個みとめられても, すべての CMBs を画像化している訳ではない点に注意が必要である。赤血球流出源となる破綻した細動脈の脆弱性は, 内皮細胞障害にともなう血管統合性障害の結果として微小動脈瘤形成にいたった部分であると考えられている<sup>1)</sup>。すなわち,  $T_2^*$  強調 MRI 上での CMBs は, 脳内びまん性に広がりつつある内皮細胞で構成されるタイトジャンクション破綻を示唆する氷山の一角に過ぎないことを認識しなければならない (Fig. 1)。

CMBs は主に HA を基盤とした狭義の脳小血管症 (cerebral small vessel disease : SVD) から派生する高血圧性 CMBs と, アミロイド  $\beta$  蛋白の沈着による SVD を基盤とした CAA 関連 CMBs に分けられる (CAA を SVD にふくめるか否かは一定していないが, 本稿では広義の SVD として CAA もふくめた)。従来から知られる MRI 上の無症候性病変 (白質病変, 無症候性ラクナ) も SVD の結果として生じるが, CMBs はその分布様式から HA や CAA という病理学的背景

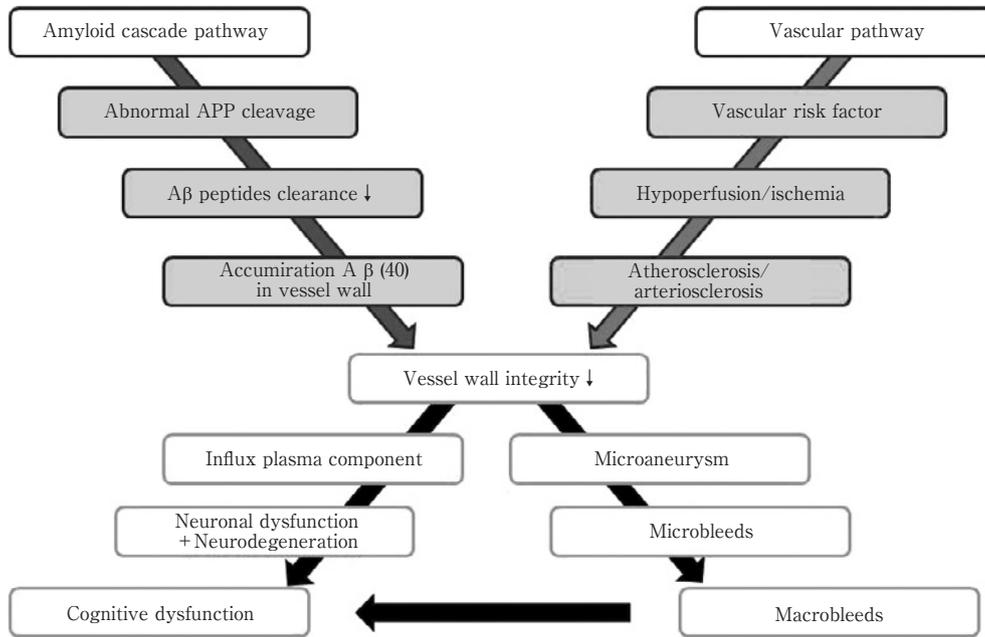
が推測可能な点でそれらとことなる。脳表限局性のもは CAA 関連で, それ以外のものは HA を基盤とした高血圧性の病理学的背景があることを知っておくことが被験者の病態把握に有用である (Fig. 2)<sup>2)</sup>。

### CMBs と脳血管障害

CMBs は脳出血患者の約 60%, 脳梗塞患者の約 35% にみられ, 健常人 (約 5%) にくらべ明らかに高頻度である。そのような背景から CMBs が脳血管障害イベントの予見因子になりうるかについて多くの臨床研究がなされている。予見する対象は, 初発脳卒中発症, 脳梗塞急性期頭蓋内出血イベント発症, 脳卒中再発イベント発症に絞られる。各々の観察期間中に薬剤介入の有無が想定されるが, 脳卒中発症後の観察に薬剤介入がないというものは倫理上存在しない。初発脳卒中発症に関しては, 約 2,000 名の脳ドック受診者平均 3.6 年観察した縦断研究の結果が近年報告され<sup>3)</sup>, ベースラインでの CMBs 保有群が非保有群に比し明らかに多くの初発脳卒中を発症した (脳梗塞予見のハザード比は 4.5, 脳出血予見のハザード比は 50.2)。一次予防としてのワルファリン投与中の脳出血発症には, international normalizing ratio (INR) 延長や CMBs が関連するため, CMBs 保有者にはとくに慎重な INR 調整が必要である<sup>4)</sup>。CMBs は脳梗塞患者の急性期頭蓋内出血イベント発症の強固な関連因子である。超急性期脳梗塞への経静脈的血栓溶解療法によっても症候性頭蓋内出血が増加する傾向がみられるが, そのリスクは同治療のベネフィットを上回ることはないようである<sup>5)</sup>。脳卒中再発に関しては, 脳梗塞二次予防としての単一抗血栓薬投与下では, 複数の CMBs がある患者において出血での脳卒中再発が多い<sup>6)</sup>。また, アミロイドアンギオパチー関連の皮質下脳出血については, フォロー中の CMBs 出現が予見因子になるという<sup>7)</sup>。

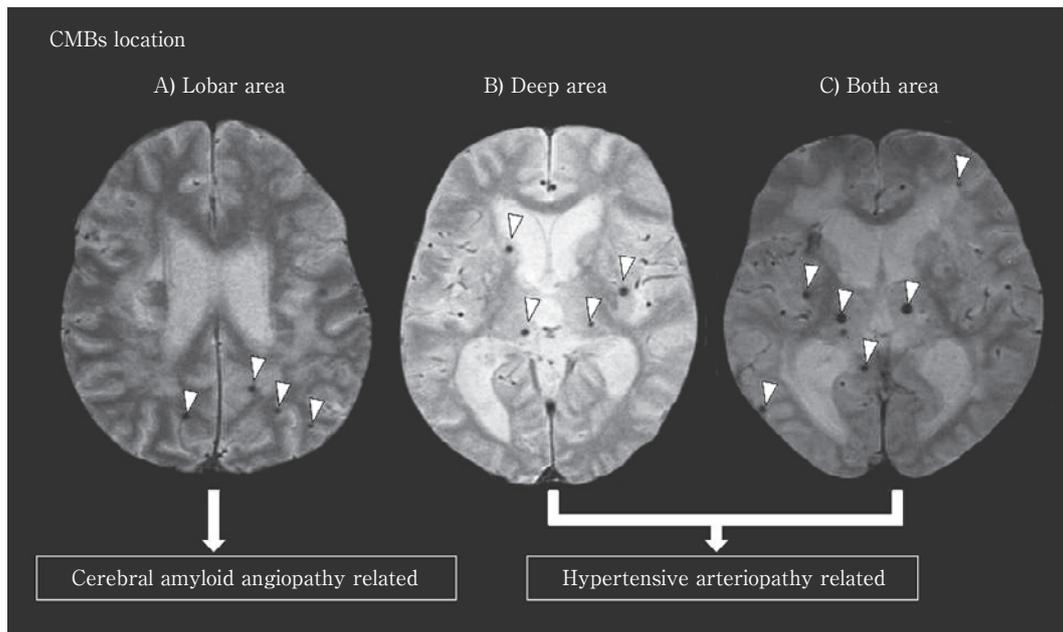
### CMBs と認知機能障害

認知症疾患での CMBs 保有率はアルツハイマー病で約 30%, 軽度認知機能障害で約 15% と脳卒中患者に次いで多い。英国における脳卒中患者での検討で CMBs が認知機能低下 (とくに実行機能低下) に関与しうることが示され<sup>8)</sup>, それ



**Fig. 1** Proposed representation of the pathophysiological pathway associated with cerebral microbleeds.

Cerebral microbleeds might act as a link between the amyloid cascade pathway and the vascular pathway. APP = amyloid precursor protein; Aβ = amyloid beta.



**Fig. 2** Representative images of each group classified by the topographical distribution of CMBs on T<sub>2</sub>\* weighted MRI.

Images show representative findings of individuals with CMBs in strictly lobar areas (A), those with strictly deep areas including infratentorial areas (B), and those with in both areas (C). CMBs were defined as rounded areas of signal loss (arrowheads). Strictly lobar CMBs share risk factors with cerebral amyloid angiopathy. CMBa in deep areas or both areas are considered to be associated with hypertensive arteriopathy.

以降に本領域の研究が盛んとなった。われわれは、神経疾患を有さない脳ドック受診者 508 名で検討をおこない、CMBs の存在、数の増加が一定以上の Mini mental state examination (MMSE) 低下に関連することを証明し、背景にある神経疾患のバイアスを除いた状態でも CMBs 自身が認知機能低下に関連することを最初に報告した<sup>9)</sup>。

その後、CMBs と認知機能に関する研究は、その病理学的背景との関連を検証する方向にシフトした。前述の如く、CMBs の主因である HA や CAA は各々 MRI 上の分布様式がことなる。その病理学的な分布パターンを利用して、HA・CAA 間に認知機能低下への影響に差があるか否かを検証した報告が本年になって相次いだ。最初にオランダのロッテルダムスキャン研究では、脳表限局性 CMBs (CAA 関連 : とくに 5 個以上を有するもの) が主に実行機能に関連した能力低下を示すことを報告した<sup>10)</sup>。次いでわれわれは、ロッテルダム研究とは逆に脳深部 CMBs (HA 関連) が MMSE 低下、とくに集中力・実行機能に関連するとされる 7 シリーズの低下が強いことを報告した<sup>2)</sup>。両研究間には研究手法において様々な違いがあり、結果の相違については現時点では不明である。しかし筆者らは、結果の一部に CMBs の分布パターンの違いが影響するのではないかと推測している。ロッテルダム研究では、CMBs 保有者の多くは脳表限局型の CAA 関連 (68%) であり、われわれの研究では脳深部型を有する HA 関連パターンが多かった (63%) ふうまわれていた。この結果の違いは、アジア、非アジアの人種間における SVD に関連する認知機能低下の病理学的な違いを示唆する可能性もあり、今後の検討課題である。

現時点で CMBs による認知機能低下のメカニズムはわかっていない。微量の出血が周囲の神経回路にダメージをおよぼすという直接関与説は懐疑的である。CMBs の存在は、それを生じるまでにいたった脳全体の血管壁統合障害をはじめとした SVD の重症度を反映し、続発的な一症候としての認知機能低下を招いているというのが現在の筆者らの持論である (Fig. 1)。

### CMBs 保有者の管理

CMBs には、もはや無症候性という概念はふさわしくない。健常者においても T<sub>2</sub>\*強調 MRI 上で CMBs がみられたばあいは、被験者の脳に潜在的な SVD 進行が始まっていると認識すべきである。その病理学的背景には HA や CAA があるが、前者は勿論、後者であっても、結果としての CMBs 出現には高血圧が少なからず関与する。またそれら病理学的背景にかかわらず、CMBs の存在は抗血栓薬使用下で頭蓋内出血を招きやすい状態を示唆するものであり、不適切な抗血栓薬投与は患者に脳出血イベント後の日常生活動作障害や認知機能低下のリスクを負わせている可能性がある。すなわち、CMBs は臨床医にとって血圧や抗血栓薬の適性管理の勧告をうながすサインと受け止めるべきであろう。

### おわりに

CMBs の総論、各論を交えて、現時点でおこなうべきその管理法について述べた。T<sub>2</sub>\*強調 MRI 上の CMBs は、HA や CAA を主因とする SVD の結果として生じ、その重症度を測るバイオマーカーとなりうる。CMBs の真相を解明することは、SVD がいかんして Neurovascular Unit を介した神経変性に影響するかというエイジングの解明にも繋がるであろう。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

### 文 献

- 1) Tanaka A, Ueno Y, Nakayama Y, et al. Small chronic hemorrhages and ischemic lesions in association with spontaneous intracerebral hematomas. *Stroke* 1999;30:1637-1642.
- 2) 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.
- 3) Bokura H, Saika R, Yamaguchi T, et al. Microbleeds are associated with subsequent hemorrhagic and ischemic stroke in healthy elderly individuals. *Stroke* 2011;42:1867-1871.
- 4) Lee SH, Ryu WS, Roh JK. Cerebral microbleeds are a risk factor for warfarin-related intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2009;72:171-176.
- 5) Fiehler J, Albers GW, Boulanger JM, et al. Bleeding risk analysis in stroke imaging before thrombolysis (BRASIL): pooled analysis of T<sub>2</sub>\*-weighted magnetic resonance imaging data from 570 patients. *Stroke* 2007;38:2738-2744.
- 6) Soo YO, Yang SR, Lam WW, et al. Risk vs benefit of anti-thrombotic therapy in ischaemic stroke patients with cerebral microbleeds. *J Neurol* 2008;255:1679-1686.
- 7) Greenberg SM, Eng JA, Ning M, et al. Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke* 2004;35:1415-1420.
- 8) Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, et al. Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T<sub>2</sub>\*-weighted gradient-echo MRI. *Brain* 2004;127:2265-2275.
- 9) Yakushiji Y, Nishiyama M, Yakushiji S, et al. Brain microbleeds and global cognitive function in adults without neurological disorder. *Stroke* 2008;39:3323-3328.
- 10) 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.

**Abstract****Cerebral microbleeds: clinical features and management**

Yusuke Yakushiji, M.D. and Hideo Hara, M.D.

Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Saga University Faculty of Medicine

Cerebral microbleeds (CMBs) on gradient-echo  $T_2^*$  weighted MRI, which are characterized histologically by the presence of hemosiderin around small vessels, are now accepted as a manifestation of cerebral small vessel disease (SVD) pathologies, including hypertensive small vessel disease and cerebral amyloid angiopathy (CAA). CMBs are often detected in patients with stroke, Alzheimer's disease, and mild cognitive impairment. The pathological differences in MBs according to distribution is now well known, with MBs in deep regions considered to be associated with hypertensive arteriopathy, whereas strictly lobar MBs share risk factors with CAA.

Evidence suggests that CMBs should not be considered to be clinically "silent". When CMBs are detected in healthy adults, physicians should recognize that subclinical SVD might have begun in their brain. Chronic hypertension can affect HA-related CMBs, as well as CAA-related CMBs. Furthermore, both types of CMBs are risk factor for intracranial hemorrhage under the antithrombotic drug use. Thus, CMBs should be considered as "warning sign" for inappropriate blood pressure control and antithrombotic drug use.

It seems clear that CMBs should be an important component of future studies to investigate how SVD influence neurodegeneration via neurovascular units in elderly populations.

(Clin Neurol 2012;52:1106-1109)

**Key words:** Cerebral microbleeds, Cerebrovascular diseases, Cognitive impairment

---