

脳小血管病の臨床研究のトレンドと課題

—1 型脳小血管病を中心に—

薬師寺祐介^{1)*}

要旨：脳小血管病 (cerebral small vessel disease, 以下 SVD と略記) とは, 脳微細血管劣化に伴う効率的な脳内微小循環・代謝・ネットワーク維持の困難な状態, 及びそれらによる認知・身体機能低下状態を指す. 高血圧性細動脈障害を基盤とした 1 型 SVD は, 白人に比べ東アジア人に多い. 近年, 脳小血管負荷を包括的に半定量化するための取り組み, すなわち MRI マーカー評価に基づいた SVD スコア化が注目されている. この概念は「脳小血管負荷に実用的な閾値はあるか?」という新たな疑問を生んだ. SVD 画像マーカーの自動解析手法の開発はこの疑問を解き, 1 型 SVD 患者への最適な介入法の発見につながるであろう.

(臨床神経 2020;60:743-751)

Key words : 脳小血管病, 脳微小出血, total small vessel disease score, 脳血管障害, 認知症

はじめに

脳小血管病の概念は 2010 年以降に明確化され, 脳卒中・認知症に強く関連することがわかってきた. 関連する画像診断技術の発達は今後も進み, 病態解釈に基づく予防的介入が可能となるのもそう遠くない将来であろう. しかし, 脳小血管病という用語は未だ広く認知されているとは言い難い. 筆者が察するに, 脳小血管病が病理学的に不均一な小血管障害の総称で, 定義が曖昧であること, 直接観察ができないこと, 脳卒中や認知症の一手手前の (深刻でない) 状態と捉えられていることなどがその理由と思われる. 本稿では, その定義を見直し, 行われている研究の方向性と今後の課題を説いていくが, 疾患スペクトラムが広いこと, 各論部分では, 生活習慣病関連の common disease である 1 型脳小血管病を中心に概説する.

“脳小血管病の定義”

脳小血管は, 小・細動脈, 毛細血管, および小静脈を含み, 脳内で最も代謝の活発な大脳核や白質線維間のネットワーク機能を最適に維持する臓器である¹⁾. “脳小血管病 (cerebral small vessel disease, 以下 SVD と略記)”という用語は, 1980 年代に登場したが, 多くの神経病理医は静脈に注目していなかったことに代表されるように²⁾, 病理学, 臨床神経学, 神経放射線医学という異なる学術領域で, ニュアンスの違い,

誤解を引きずりながら使用されてきた. 脳小血管は生前に直接確認が困難であるため, SVD に付随する CT・MRI などの神経画像上の脳病変を通じて臨床的意義の研究がなされてきた. このような背景から, 神経放射線医学的には画像上の脳病変自体が SVD と同義語として用いられていることがある. また, SVD 付随病変はラクナ, 白質病変などの虚血メカニズムで発生するもののみと誤解されている場合もある. しかし, 磁化率強調 MRI の登場で検出可能となった脳微小出血 (cerebral microbleeds, 以下 CMBs と略記) のような出血起源のものも SVD 付随病変に含まれるようになった. 以上の事項を網羅すると, SVD とは「脳内の微細な動・静脈, 及び毛細血管が何らかの原因で障害され, 脳内微細血管周囲で営まれる適切な循環・代謝・神経ネットワーク維持が困難となる器質的・機能的変化を伴う症候群」と定義できる. これらの破綻による症候群の代表が脳卒中, 認知症である.

SVD の病理分類

Pantoni は SVD を病理学的に 6 型に分類することを提唱した (Table 1)³⁾.

1 型 SVD は細動脈硬化, もしくは加齢と血管リスク因子 (特に高血圧) に関連したもので, 病理学変化として中膜の平滑筋消失, 線維性硝子物質の沈着, 血管狭窄, フィブリノイド壊死, 脂肪硝子変性, 微小粥腫, 微小動脈瘤, 分節状動脈破壊を伴う. 随伴する虚血性変化にはラクナ病変やラクナ梗

*Corresponding author: 関西医科大学神経内科学講座 [〒 573-1010 大阪府枚方市新町 2 丁目 5 番 1 号]

¹⁾ 関西医科大学神経内科学講座

(Received May 29, 2020; Accepted June 27, 2020; Published online in J-STAGE on October 27, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001488

Table 1 Pathological classification of SVD.

	Pathogenesis	Notes
Type 1	Arteriolosclerosis (or age-related and vascular risk factor-related SVD)	Pathological findings include fibrinoid necrosis, lipohyalinosis, microatheroma, microaneurysms, segmental arterial disorganization
Type 2	CAA	Sporadic or hereditary
Type 3	Inherited or genetic SVDs (distinct from CAA)	Related diseases include CADASIL, CARASIL, hereditary multi-infarct dementia of the Swedish type, MELAS, Fabry's disease, hereditary cerebrotentorial vasculopathy, hereditary endotheliopathy with retinopathy, nephropathy and stroke, small vessel diseases caused by COL4A 1 or 2 mutations
Type 4	Inflammatory and immunologically mediated SVD	Related diseases include Wegener's granulomatosis, Churg-Strauss syndrome, microscopic polyangiitis, etc.
Type 5	Venous collagenosis	
Type 6	Other SVD	Related diseases include post-radiation angiopathy and non-amyloid microvessel degeneration in Alzheimer's disease

SVD = cerebral small vessel disease; CAA = cerebral amyloid angiopathy; CADASIL = cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical ischemic strokes and leukoencephalopathy; CARASIL = cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical ischemic strokes and leukoencephalopathy; MELAS = mitochondrial encephalopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes; COL4A = type IV collagen α . The table was generated from the data of Pantoni²⁾.

塞が、出血性変化には CMBs や脳出血がある。また白質血管では中膜平滑筋細胞の増殖と脱落、中・外膜の膠原線維の増生を特徴とする fibrohyalinosis が見られる。これは、血管弾性の喪失による脳灌流圧の変化に対する血管反応性低下を介して、白質血流低下による大脳白質病変の原因となる。

2 型 SVD は孤発性、もしくは遺伝性の脳アミロイド血管症 (cerebral amyloid angiopathy, 以下 CAA と略記) で、髄膜や大脳皮質の毛細血管、小・中サイズの動脈・細動脈の血管壁への脳アミロイド蛋白沈着を特徴とする。CAA の病型は沈着する脳アミロイド蛋白の種類で分類される。その種類には、アミロイド β ($A\beta$)、シスタチン C、プリオン蛋白、ABri/ADan、トランスサイレチン、ゲルゾリン、AL があるが、ここでは頻度が最も高い“ $A\beta$ 沈着による CAA”を論じる。アルツハイマー型認知症で見られる老人斑は $A\beta_{42}$ が主だが、CAA での血管に沈着するものは $A\beta_{40}$ が主である。CAA は侵される血管サイズの範囲により、CAA1 型 (5 μ ~2 mm)、CAA2 型 (10 μ ~2 mm) に区別される。すなわち、5 μ ~10 μ の毛細血管も障害されるのは CAA1 型である。CAA1 型と 2 型では、アポリポ蛋白 E の $\epsilon 2$ や $\epsilon 4$ アレルへの関連や⁴⁾、血液脳関門の透過性などが違うため⁵⁾、異なる病理背景を有すると考えられている。 $A\beta$ 沈着は血管平滑筋の外側から始まり、平滑筋細胞の変性を経て、最終的には中膜全体がアミロイド線維で置換される。障害が高度になると、フィブリノイド壊死、微小動脈瘤、中膜・外膜間に空隙が生じる double barrel appearance などの形態変化を生じ、出血源となる。

3 型 SVD は CAA を除いた遺伝性のもの、4 型 SVD は炎症性・免疫介在性のもの、5 型は細・小静脈周囲の膠原線維の増生を伴う血管硬化・閉塞を伴う venous collagenosis、6 型はその他 (放射線治療関連血管症など) であるが、詳細は原著を確認されたい³⁾。

研究ツールとしての出血性 SVD

ヒトの SVD 研究の進歩は、付随する画像所見 (SVD 関連病変) を捉える MRI 診断技術の向上によるところが大きい。SVD 関連病変の用語、定義に関しては Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE) として取りまとめられおり⁶⁾。最近の MRI を用いた SVD 研究では、この STRIVE に準拠して行うのが慣例である。これらを解釈すると、脳血管障害イベントとの時間的な関連 (急性病変か否か)、発症機序 (虚血、出血、その他) で分類することができる (Table 2)。これらの中で、CMBs はその分布パターンで SVD 病理を推定することが可能な点で特徴的である。すなわち、脳深部・テント下 CMBs (脳葉 CMBs との混合型も含む) は高血圧に関連する 1 型 SVD を、脳葉限局性 CMBs は 2 型 SVD を示唆する⁷⁾。このように背景にある優勢な SVD 病理を推定できる点、並びに病理学的裏付けのある読影法・評価スケールがあることから^{8)~10)}、CMBs は様々な SVD 研究で神経画像マーカーとして利用されている。但し、患者コホートに比べ、一般住民コホートでの脳葉限局性 CMBs の CAA 診断率は低いことは知っておかなければならない¹¹⁾。Acute convexity subarachnoid hemorrhage (SAH) や cortical superficial siderosis (cSS) は、2 型 SVD に特異的なマーカーである。前者は、軟膜下出血の急性期に CT や MRI fluid-attenuated inversion-recovery (FLAIR) 画像で見られるが、無症候のことも多く、タイムリーな検出が困難である。cSS は、acute convexity SAH が洗い流された後に残存する軟膜下へモジリン沈着を見ており、より遭遇する可能性は高い。それでも CMBs に比べると¹²⁾、一般住民¹³⁾¹⁴⁾、認知症疾患¹⁵⁾¹⁶⁾、脳卒中¹⁷⁾ のいずれの集団でも検出頻度が非常に低い (Fig. 1)。cSS は CAA を抽出する研究にはマーカーとして優れるが¹⁸⁾、

Table 2 STRIVE classification of SVD-related lesions on brain MRI.

	Acute lesions	Chronic lesions
Ischemic nature	Recent small subcortical infarct	Lacune of presumed vascular origin WMH of presumed vascular origin Microinfarcts
Hemorrhagic nature	Cerebral hemorrhage Acute convexity SAH	Cerebral microbleed cSS
Other	— —	Brain atrophy Perivascular space

STRIVE = Standards for Reporting Vascular changes on nEuroimaging; SAH = subarachnoid hemorrhage; SVD = cerebral small vessel disease; WMH = white matter hyperintensity; cSS = cortical superficial siderosis.

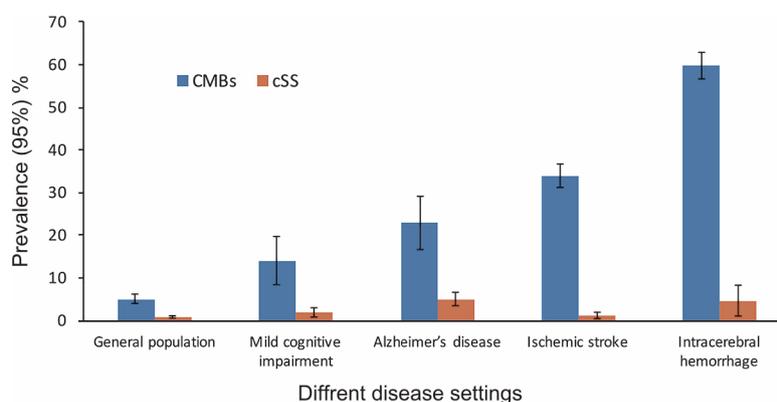


Fig. 1 The prevalence of CMBs and cSS in different disease settings.

The graph shows the prevalence (%) of CMBs and cSS in the general population and in patients with mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, ischemic stroke, and intracerebral hemorrhage. Bars indicate the 95% confidence interval (CI). Regarding the prevalence of CMBs (data were extracted from Yakushiji¹²⁾, the values (95% CI) are 5.0% (3.9–6.2%), 13.8% (8.2–19.4%), 23.0% (17.0–30.0%), 33.5% (30.7–36.4%), and 60.4% (57.2–63.6%), respectively. Regarding the prevalence of cSS (data were extracted from the following references: general population¹³⁾¹⁴⁾; mild cognitive impairment and Alzheimer's disease¹⁵⁾¹⁶⁾; ischemic stroke and intracerebral hemorrhage¹⁷⁾), the values (95% CI) are 0.9% (0.5–1.3%), 2.0% (0.7–3.2%), 4.9% (3.2–6.6%), 1.0% (0.1–1.9%), and 4.7% (1.0–8.4%), respectively. CMBs = cerebral microbleeds; cSS = cortical superficial siderosis.

1型・2型SVDを比較する研究用のマーカーとしては不適切であろう。

1型SVDの人種差

2012年、筆者らは本邦健康人の横断的研究結果として、脳深部・テント下CMBsが認知機能低下に関与することを報告したが¹⁹⁾、同年発表のオランダの一般住民対象研究では、脳葉限局性CMBsが認知機能低下に関連していた²⁰⁾。この二つの論文を深読みすると、興味深いことに、CMBs保有者内の脳深部・テント下CMBsの割合は、日本人では63%で、オランダ人では32%であった。そこで筆者らは、「SVD病理の分布には人種差があると仮説を立て、国際共同研究を企画した。11件のコホート研究（東アジア住民群：日本6件、韓国1

件、中国1件；西洋住民群：米国1件、アイスランド1件、オーストラリア1件）より13,985名の個別データを収集し、individual participant data meta-analysisを行った²¹⁾。結果は東アジア住民群で脳深部・テント下CMBs保有率が2倍以上高く（OR 2.78, 95% CI 1.77–4.35）、その数も2.8倍多かった（Prevalence ratio 2.83, 95% CI 1.27–6.31）。脳葉限局性CMBsに関しては、保有率、数ともに二群間で差はなかった。すなわち、東アジア人では1型SVDが特に多いことが示された。細動脈硬化による血管破綻の代表疾患である脳出血の頻度が「日本人では欧米の2倍である」²²⁾ことを加味すると、1型SVDは東アジア人に多いのはほぼ事実であろう。

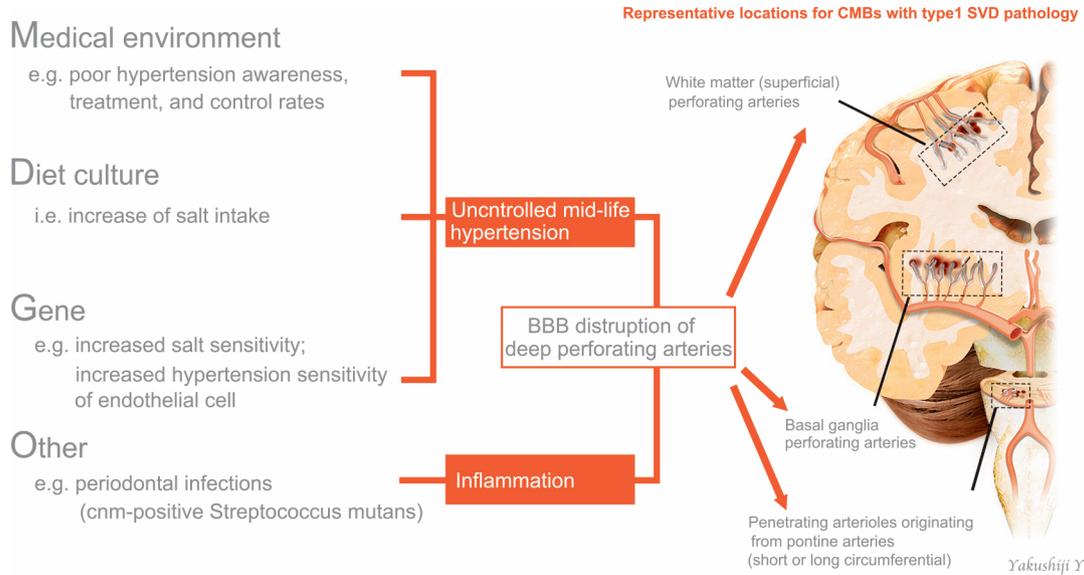


Fig. 2 Candidates for factors that facilitate CMBs with type 1 SVD pathology.

The candidates for factors that facilitate CMBs with type 1 SVD pathology (e.g., medical environment, diet culture, genetics, and other) are shown. These candidates cause uncontrolled mid-life hypertension or inflammation, and ultimately BBB disruption, which represent the underlying pathogenesis of deep or infratentorial CMBs. The right figure (brain) shows representative locations for CMBs with type 1 SVD pathology, including territories of white matter perforating arteries, basal ganglia perforating arteries, and penetrating arterioles originating from pontine arteries. BBB = blood brain barrier; CMBs = cerebral microbleeds; SVD = cerebral small vessel disease.

東アジア人と 1 型 SVD

このように我々の仮説は、1 型 SVD の人種別頻度差という形で立証されたが、東アジア人で 1 型 SVD が多い理由は不明である。国別、人種別で差が生じ得る事実から、1 型 SVD 進行の促進因子候補を、①医療環境、②食文化、③遺伝子、④その他、に分けて考察してみたい (Fig. 2)。①に関して、1990 年代の西洋諸国と東アジアでの高血圧医療状況を比較した研究があるが、高血圧の認知・介入の時期、コントロール状況において西洋諸国と日本では大きく変わらなかった²³⁾。②に関しては、日本・韓国での塩分摂取量は 12.7 g/日と、西ヨーロッパの 8.8 g と比べ多く、一定の影響はあるだろう。③については、日本人では、塩分感受性高血圧遺伝子 (α アデュシン、アルドステロン合成酵素、G 蛋白 $\beta 3$ サブユニットなど) の遺伝子多型の頻度が白人よりも高く、日本人は食塩感受性の高い高血圧人種であると考えられている²⁴⁾。これらの知見からは、高血圧は日本に多いと考えてよいはずだが、前述の我々のメタアナリシス研究では、高血圧の頻度は白人で高かった。このことは、高血圧への血管内皮感受性の遺伝的差異、すなわち同程度の高血圧暴露であっても、続発する血管内皮障害の程度には人種的な差異があることを示唆するのかもしれない。事実、内皮障害の指標とされる循環炎症性内皮細胞 (circulating inflammatory endothelial cells), 並びに CMBs の炎症性バイオマーカーと期待されている可溶性 E-selection は、同程度の高血圧において、白色人種よりも黒色人種で多いなど²⁵⁾²⁶⁾、炎症介在性内皮障害には人種差がある

と考えられている。④については、筆者は口腔内衛生の人種差が 1 型 SVD に関与する可能性に注目している。齲歯の主因である *Streptococcus mutans* (*S. mutans*) は、Cnm タンパクを菌体表層に発現しているか否かで Cnm 陽性と陰性に分けられ、前者はコラーゲン結合能を有する²⁷⁾。2015 年に、CMBs 検出者では、未検出者に比べ Cnm 陽性 *S. mutans* 保菌者や Cnm コラーゲン結合活性上昇者が 4~5 倍多く、Cnm コラーゲン結合活性上昇は CMBs 検出の強力な関連因子である (オッズ 14.4, 95% 信頼区間 5.46~38.1) ことが示された²⁸⁾。この関係は 1 型 SVD の表現型である脳深部・tent 下 CMBs で強い²⁹⁾。この背景には、細動脈硬化により脳小血管から露出するコラーゲンに結合した Cnm 陽性 *S. mutans* が、局所炎症を惹起し、血管破綻に至らしめ、最終的に出血を生じるというプロセスが考えられている。1980~90 年代の小児から採取された唾液中で調べられた Cnm 陽性 *S. mutans* 保菌率は、フィンランド人に比べ、日本人で多かった³⁰⁾。北米の小児でも、日本人より比較的少ない保菌率であること³¹⁾、*S. mutans* の定着は幼少期にはほぼ完成してしまうことを鑑みると、成人日本人でも保菌率は欧米人に比べ高いのかもしれない。すなわち、“国・人種別の 1 型 SVD 保有率には Cnm 陽性 *S. mutans* 保有率が関連する”という仮説も生まれる。

1 型 SVD と脳卒中・認知症

CMBs の分布様式が、脳卒中や認知症の発症病型に関連することがわかってきた (Table 3)。一般住民を対象としたオ

Table 3 Population-based study that investigated the association distribution of CMBs and subsequent stroke or dementia.

	All cause stroke	Ischemic stroke	Intracerebral hemorrhage
Rotterdam Study ³²⁾			
Any CMBs	HR 1.71 (1.08–2.73)	NS	HR 5.68 (1.68–19.27)
Strictly lobar CMBs	NS	NS	HR 5.32 (1.39–20.37)
DI CMBs*	HR 2.89 (1.61–5.20)	HR 2.45 (1.25–4.81)	HR 5.98 (1.08–33.16)
	All cause dementia	Alzheimer's disease	Vascular dementia
Rotterdam Study ³³⁾			
Any CMBs	HR 1.73 (1.03–2.90)	HR 1.83 (1.00–3.33)	—
Strictly lobar CMBs	NS	NS	—
DI CMBs*	HR 2.42 (1.18–4.96)	NS	—
AGES-Reykjavik Study ³⁴⁾			
Any CMBs	NS	NS	NS
Strictly lobar CMBs	NS	NS	NS
DI CMBs*	NS	NS	<i>p</i> = 0.010

CMBs = cerebral microbleeds; DI = deep or infratentorial; HR = hazard ratio; NS = not significant. * with or without lobar CMBs. The table was generated from the data of Akoudad³²⁾ and Ding³⁴⁾.

ランダの縦断研究では、全脳卒中、脳梗塞、脳出血のいずれにも一貫して関連したのは脳深部・テント下型 CMBs (脳葉型も有する混合型を含む) であった³²⁾。一般住民における CMBs 分布パターンと認知症発症病型との関連を調べた縦断的研究は 2 件ある³³⁾。これら結果からは、脳深部・テント下型 CMBs (脳葉型も有する混合型を含む) が全認知症や血管性認知症のマーカーのようである。このように一般住民では 1 型 SVD 病理が脳卒中・認知症発症の鍵となっている。人種別の 1 型 SVD の頻度を考えると、一般住民における 1 型 SVD 進行予防介入は東アジア人でより効果的だろう。

SVD の包括的評価法

各々の SVD 付随病変は共存することが多く、完全に独立した所見ではない¹²⁾。2013 年にそれら病変の数・程度を評価し包括する概念として total SVD score が提唱され³⁵⁾、その翌年に現行版が発表された³⁶⁾。Total SVD score 評価には、STRIVE で規定された頭部 MRI 上の推定血管原性ラクナ (lacune of presumed vascular origin)、CMBs、推定血管原性白質高信号 (WMH of presumed vascular origin)、血管周囲腔の所見が用いられる (Fig. 3)⁶⁾。後二者は重症度判定であり、各々 Fazekas 分類³⁷⁾ やエジンバラ大学が提唱する重症度分類³⁸⁾ が採用されている。Fig. 3 に示す規定を満たす所見があれば、各々 1 点が加算され、4 点が最重症となる。Staals らが発表した現行版では³⁶⁾、本スコア上昇が、年齢、男性、高血圧、喫煙、ラクナ梗塞に関連した。順位回帰分析で示されたこの結果は、本スコア 1 点上昇に伴う各々の血管リスクと関連性 (オッズ) の上昇は常に等しいことを証明している。すなわち、スコア構成要素の各 1 点の重みは概ね等しいと解釈して良い。

本邦の健常人においても、本スコア上昇には加齢、高血圧の有無、血圧値高値、および糖尿病が関連した³⁹⁾。つまり、本スコアは加齢や生活習慣病により生じる細動脈硬化を基盤とした 1 型 SVD の重症度指標といえよう。

SVD 疾患スペクトラム内の閾値

神経画像的な観点为例にとっても、ラクナ病変 1 個のみの場合から、ラクナ・CMBs 多発と重症白質高信号を伴うビンスワングー病に至るまでと⁴⁰⁾、SVD は広い疾患スペクトラムを有することがわかる。Total SVD score というコンセプトの登場は「どこからが注意すべき SVD なのか？」という新たな疑問を突きつけた。すなわち、本スコアの何点が実用的な将来の疾患発症の閾値になるのかという課題が生じ、その答えが様々な縦断的コホート研究で示されつつある。虚血性脳卒中患者を対象とした研究では、脳卒中再発に関しては 3 点以上がリスクであり (score 3, hazard ratio (HR) 2.02, 95% confidence interval (CI) 1.29–3.18; score 4, HR 3.20, 95% CI 1.83–5.59)⁴¹⁾、全死亡のリスクは 4 点であった (HR 2.11, 95% CI, 1.36–3.25)⁴²⁾。一般住民 1,651 名を平均 7.2 年間の追跡をしたロッテルダム研究では、2 点以上が脳卒中発症のリスク (score 2, HR 2.92, 95% CI 1.32–6.49; score 3–4, HR 3.55, 95% CI 1.29–9.78) であった⁴³⁾。我々がやっている脳ドック受診者を対象とした Kashima Scan study では、脳卒中ハイリスク状態や頭蓋内主幹動脈病変のない 1,349 名 (平均年齢: 57.7 歳、男性: 47%) を対象に平均 6.7 年の追跡を行った⁴⁴⁾。ベースラインのスコアと脳心血管イベント (脳卒中、一過性脳虚血発作、虚血性心疾患、急性心不全、および大動脈解離) の発症率の関連を調べた結果、スコア 0 点群では 1.5% (2.3/

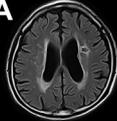
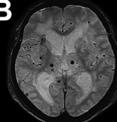
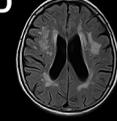
MRI feature	Visual assessment	Definition	Score	MRI positive example
Lacune of presumed vascular origin	A round or ovoid, subcortical, fluid-filled cavity, between 3 mm and 15 mm in diameter. Usually, hyperintense rim can be seen on FLAIR images.	1 or more lacune	1 point	A 
CMBs	Small (generally 2-5 mm in diameter, but up to 10 mm), round (or oval), and homogeneous hypointense lesions seen on T2*-weighted MRI or other sequences that are sensitive to susceptibility effects	1 or more CMBs (including lobar, deep, or infratentorial lesions)	1 point	B 
Basal ganglia PVS	Small (<3 mm), sharply delineated structures (dot like or linear) in the basal ganglia (including the thalamus) of cerebrospinal fluid intensity on imaging that follow the orientation of the perforating vessels and run perpendicular to the brain surface.	11 or more PVS in the unilateral basal ganglia in a selected axial image (i.e., counted in the slice with the highest number).	1 point	C 
WMH of presumed vascular origin	Hyperintense on T2-weighted images and can appear as isointense or hypointense on T1-weighted images.	Periventricular: Fazekas grade 3 and/or deep white matter: Fazekas grade 2-3	1 point	D 

Fig. 3 Definitions of total SVD score components.

The figure, generated from references 6) 36) and 37), shows visual assessments, definitions, assigned scores, and MRI positive examples* of components for the total SVD score. A) A FLAIR image shows a lacunae with a hyperintense rim adjacent to the left lateral ventricle. B) A gradient echo T₂*-weighted MRI shows 5 small, round, and hypointense lesions in the deep regions of the brain. C) A T₂-weighted MRI shows dot-like hyperintense lesions (11 or more) in the bilateral basal ganglia. D) A FLAIR image shows patchy confluent lesions with hyperintensity on deep white matter regions (Fazekas grade 3). * The presented MRIs are our original images. FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; PVS = perivascular spaces; SVD = cerebral small vessel disease; WMH = white matter hyperintensity.

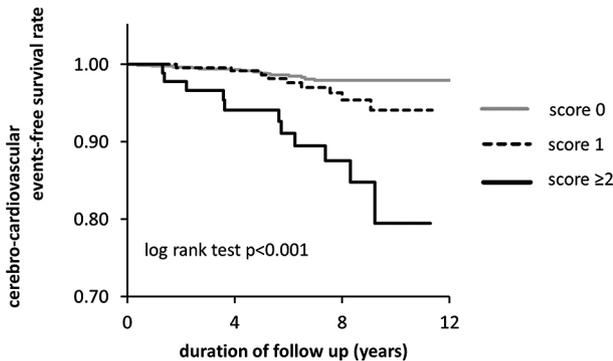


Fig. 4 Kaplan-Meier curves for the cerebro-cardiovascular event-free survival rate stratified by total SVD score (0, 1, and 2 or more points).

SVD = cerebral small vessel disease. Permission to reuse the figure has been granted by the publisher (SAGE).

1,000 人・年), 1 点群では 3.3% (4.8/1,000 人・年), 2 点以上群では 11.5% (17.7/1,000 人・年) と, total SVD score が高いほどイベント発生率が高かった (Fig. 4). 本スコア別グループ単位が 1 上昇する毎にイベント発症例のハザード比は 2.17 上昇した (95% 信頼区間 : 1.36~3.46). つまり, スコア 0 点群に比べ, 2 点以上群では脳・心血管イベント発生のオッズは 4.71 (=2.17²) であった. 認知症発症に関しては, 前述のロツテルダム研究では, ベースラインの本スコアとの関連は

なかった⁴³⁾. 中国の一般住民 456 名を 4.6 年間追跡した研究でも, 本スコア 4 点と MMSE 低下幅との関連しか見出されていない⁴⁵⁾. このように, 対象とするコホートとアウトカム毎に total SVD score の至適カットオフ値は異なる. 現時点では, 本スコアは脳・心血管イベント・死亡の指標であるが, 認知症についてはまだ十分な根拠がない. また, 脳・心血管イベントを予見する本スコアの閾値は, 健常人で低く (2 点以上), 脳卒中患者では高い (3 点以上). この閾値の違いは, 健常人に比べ, 脳卒中患者ではベースライン時の SVD 重症度が進行しているためだろう.

SVD の自動評価

Total SVD score という概念の誕生は, SVD (特に 1 型 SVD) の研究領域に一石を投じた. その後, 2 型 SVD のマーカーである CAA 版 total SVD score も登場している⁴⁶⁾. これらのコンセプトはシンプルであり, 将来の脳卒中・認知症発症のリスク層別化への有用性の探索を中心に, 研究は今しばらく活発に行われるであろう. しかし, 目視による各所見の評価は未だ煩雑で, 現状では臨床現場への普及は困難である. これを打開するには自動定量・定性化が現実的な解決法であろうが, 現時点ではまだ開発途上の段階である⁴⁷⁾. SVD 付随病変のコピューター解析に関しては, ラクナや血管周囲腔については再現性の証明された解析法はまだない. 脳萎縮, 白質高信号, 及び CMBs に対しては, 再現性のある自動解析法

が報告されているが、それらの施設間一致率は、磁場強度、シーケンスタイプ、装置、ヘッドコイルなどの違いによりばらつきが多くなる。将来的にはこれらMRIパラメーターの違いの補正を可能にする大規模研究が必要である。

1 型 SVD 進展修飾薬の展望

1 型 SVD が加齢の影響を受ける以上、その根治薬は望めない。よって、1 型 SVD の現実的治療は、生活習慣病による影響を排除し、年齢相応の脳小血管構造を維持する進展修飾になる。1 型 SVD の予防的介入効果のエビデンスは、高血圧治療による脳出血予防効果のエビデンス、抗血小板薬長期多剤併用による脳出血増加のエビデンスなど、参考になる支持所見が揃っている。すなわち、安全かつ適切な降圧治療、抗血栓薬治療が 1 型 SVD 進展予防の大前提である。SVD 進展修飾効果を期待して行われている既存薬の臨床試験としては、シロスタゾール（ホスホジエステラーゼ 3 阻害薬）、タダラフィル（ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬）、アロプリノール（尿酸生成阻害薬）、セロリに含まれるプチルフタリドがある⁴⁸⁾。この中でもシロスタゾールは、脳卒中二次予防効果に関する大規模臨床試験で、ラクナ梗塞患者で再発を抑制し⁴⁹⁾、かつ脳出血も増やさなかったため⁵⁰⁾⁵¹⁾、1 型 SVD 予防の有望薬剤であろう。同薬剤は、2 型 SVD である CAA のモデルマウスの血管への A β 沈着を予防することも証明されている⁵²⁾。これらはシロスタゾールによる内皮機能保護や平滑筋細胞増殖抑制を通じた、血栓形成予防、血管保護⁵¹⁾、及び血管周囲腔の A β 排泄能維持によると考えられている⁵³⁾。

おわりに

我々が臨床でよく遭遇する SVD は、加齢と高血圧などによって惹起される 1 型 SVD である。1 型 SVD は東アジア人に多く、我々日本人こそが、本領域の予防法開発にリードしていくべきである。SVD 研究の現実的目標は、高齢者での脳卒中・認知症という老年期の 2 大神経疾患への進行過程修飾である。

謝辞：Cnm 陽性 *Streptococcus mutans* に関する最新知見をご教授いただいた英国 University of Southampton の Clinical and Experimental Sciences 教室 齊藤聡先生に深謝します。

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

文 献

- 1) Bullmore E, Sporns O. The economy of brain network organization. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:336-349.
- 2) Pantoni L, Sarti C, Alafuzoff I, et al. Postmortem examination of vascular lesions in cognitive impairment: a survey among neuropathological services. *Stroke* 2006;37:1005-1009.
- 3) Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2010;9:689-701.

- 4) Thal DR, Ghebremedhin E, Rub U, et al. Two types of sporadic cerebral amyloid angiopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002; 61:282-293.
- 5) Magaki S, Tang Z, Tung S, et al. The effects of cerebral amyloid angiopathy on integrity of the blood-brain barrier. *Neurobiol Aging* 2018;70:70-77.
- 6) 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.
- 7) Yakushiji Y, Werring DJ. Cerebrovascular disease: lobar cerebral microbleeds signal early cognitive impairment. *Nat Rev Neurol* 2016;12:680-682.
- 8) Gregoire SM, Chaudhary UJ, Brown MM, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology* 2009;73:1759-1766.
- 9) Cordonnier C, Potter GM, Jackson CA, et al. Improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke* 2009; 40:94-99.
- 10) Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001;56:537-539.
- 11) Martinez-Ramirez S, Romero JR, Shoamanesh A, et al. Diagnostic value of lobar microbleeds in individuals without intracerebral hemorrhage. *Alzheimers Dement* 2015;11: 1480-1488.
- 12) Yakushiji Y. Cerebral microbleeds: detection, associations and clinical implications. *Front Neurol Neurosci* 2015;37:78-92.
- 13) Vernooij MW, Ikram MA, Hofman A, et al. Superficial siderosis in the general population. *Neurology* 2009;73:202-205.
- 14) Pichler M, Vemuri P, Rabinstein AA, et al. Prevalence and natural history of superficial siderosis: a population-based study. *Stroke* 2017;48:3210-3214.
- 15) Zonneveld HI, Goos JD, Wattjes MP, et al. Prevalence of cortical superficial siderosis in a memory clinic population. *Neurology* 2014;82:698-704.
- 16) Shams S, Martola J, Charidimou A, et al. Cortical superficial siderosis: prevalence and biomarker profile in a memory clinic population. *Neurology* 2016;87:1110-1117.
- 17) Suda S, Shimoyama T, Suzuki S, et al. Prevalence and clinical characteristics of cortical superficial siderosis in patients with acute stroke. *J Neurol* 2017;264:2413-2419.
- 18) Linn J, Halpin A, Demaerel P, et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 2010;74:1346-1350.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Yakushiji Y, Wilson D, Ambler G, et al. Distribution of cerebral microbleeds in the East and West: individual participant meta-analysis. *Neurology* 2019;92:e1086-e1097.
- 22) van Asch CJ, Luitse MJ, Rinkel GJ, et al. Incidence, case fatality,

- and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2010;9:167-176.
- 23) Jones DW. Hypertension in East Asia. *Am J Hypertens* 1995; 8:111s-114s.
 - 24) Katsuya T, Ishikawa K, Sugimoto K, et al. Salt sensitivity of Japanese from the viewpoint of gene polymorphism. *Hypertens Res* 2003;26:521-525.
 - 25) Eirin A, Zhu XY, Woollard JR, et al. Increased circulating inflammatory endothelial cells in blacks with essential hypertension. *Hypertension* 2013;62:585-591.
 - 26) Rouhl RP, Damoiseaux JG, Lodder J, et al. Vascular inflammation in cerebral small vessel disease. *Neurobiol Aging* 2012;33:1800-1806.
 - 27) Nakano K, Hokamura K, Taniguchi N, et al. The collagen-binding protein of *Streptococcus mutans* is involved in haemorrhagic stroke. *Nat Commun* 2011;2:485.
 - 28) Miyatani F, Kuriyama N, Watanabe I, et al. Relationship between *cnm*-positive *streptococcus mutans* and cerebral microbleeds in humans. *Oral Dis* 2015;21:886-893.
 - 29) Watanabe I, Kuriyama N, Miyatani F, et al. Oral *cnm*-positive *Streptococcus mutans* expressing collagen binding activity is a risk factor for cerebral microbleeds and cognitive impairment. *Sci Rep* 2016;6:38561.
 - 30) Nomura R, Nakano K, Taniguchi N, et al. Molecular and clinical analyses of the gene encoding the collagen-binding adhesin of *Streptococcus mutans*. *J Med Microbiol* 2009;58:469-475.
 - 31) Momeni SS, Ghazal T, Grenett H, et al. *Streptococcus mutans* serotypes and collagen-binding proteins *Cnm/Cbm* in children with caries analysed by PCR. *Mol Oral Microbiol* 2019;34: 64-73.
 - 32) Akoudad S, Portegies ML, Koudstaal PJ, et al. Cerebral microbleeds are associated with an increased risk of stroke: the rotterdam study. *Circulation* 2015;132:509-516.
 - 33) Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Association of cerebral microbleeds with cognitive decline and dementia. *JAMA Neurology* 2016;73:934-943.
 - 34) Ding J, Sigurethsson S, Jonsson PV, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. *Neurology* 2017;88:2089-2097.
 - 35) Klarenbeek P, van Oostenbrugge RJ, Rouhl RP, et al. Ambulatory blood pressure in patients with lacunar stroke: association with total MRI burden of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2013;44:2995-2999.
 - 36) Staals J, Makin SD, Doubal FN, et al. Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology* 2014;83:1228-1234.
 - 37) Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:351-356.
 - 38) Doubal FN, MacLulich AM, Ferguson KJ, et al. Enlarged perivascular spaces on MRI are a feature of cerebral small vessel disease. *Stroke* 2010;41:450-454.
 - 39) Yakushiji Y, Charidimou A, Noguchi T, et al. Total small vessel disease score in neurologically healthy Japanese adults in the Kashima scan study. *Intern Med* 2018;57:189-196.
 - 40) Hanyu H, Tanaka Y, Shimizu S, et al. Cerebral microbleeds in Binswanger's disease: a gradient-echo T₂*-weighted magnetic resonance imaging study. *Neurosci Lett* 2003;340:213-216.
 - 41) Lau KK, Li L, Schulz U, et al. Total small vessel disease score and risk of recurrent stroke: validation in 2 large cohorts. *Neurology* 2017;88:2260-2267.
 - 42) Song TJ, Kim J, Song D, et al. Total cerebral small-vessel disease score is associated with mortality during follow-up after acute ischemic stroke. *J Clin Neurol* 2017;13:187-195.
 - 43) Yilmaz P, Ikram MK, Niessen WJ, et al. Practical small vessel disease score relates to stroke, dementia, and death. *Stroke* 2018;49:2857-2865.
 - 44) Suzuyama K, Yakushiji Y, Ogata A, et al. Total small vessel disease score and cerebro-cardiovascular events in healthy adults: The Kashima scan study. *Int J Stroke Advance Publication*, 2020: 1747493020908144. doi: 10.1177/1747493020908144.
 - 45) Jiang Y, Wang Y, Yuan Z, et al. Total cerebral small vessel disease burden is related to worse performance on the mini-mental state examination and incident dementia: a prospective 5-year follow-up. *J Alzheimers Dis* 2019;69:253-262.
 - 46) Charidimou A, Martinez-Ramirez S, Reijmer YD, et al. Total magnetic resonance imaging burden of small vessel disease in cerebral amyloid angiopathy: an imaging-pathologic study of concept validation. *JAMA neurology* 2016;73:994-1001.
 - 47) Blair GW, Hernandez MV, Thrippleton MJ, et al. Advanced neuroimaging of cerebral small vessel disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19:56.
 - 48) Smith EE, Markus HS. New treatment approaches to modify the course of cerebral small vessel diseases. *Stroke* 2020; 51:38-46.
 - 49) Gotoh F, Tohgi H, Hirai S, et al. Cilostazol stroke prevention study: a placebo-controlled double-blind trial for secondary prevention of cerebral infarction. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2000;9:147-157.
 - 50) Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial. *Lancet Neurol* 2010;9:959-968.
 - 51) Toyoda K, Uchiyama S, Yamaguchi T, et al. Dual antiplatelet therapy using cilostazol for secondary prevention in patients with high-risk ischaemic stroke in Japan: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019;18: 539-548.
 - 52) Yakushiji Y, Kawamoto K, Uchihashi K, et al. Low-dose phosphodiesterase III inhibitor reduces the vascular amyloid burden in amyloid-beta protein precursor transgenic mice. *Int J Mol Sci* 2020;21.
 - 53) Maki T, Okamoto Y, Carare RO, et al. Phosphodiesterase III inhibitor promotes drainage of cerebrovascular beta-amyloid. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:519-533.

Abstract**Trends and challenges in clinical research on cerebral small vessel disease,
with a particular emphasis on type-1 small vessel disease**Yusuke Yakushiji, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾ Department of Neurology, Kansai Medical University

Cerebral small vessel disease (SVD) is defined as difficulty maintaining efficient microcirculation, metabolism, and neural networks caused by degeneration of small vessels of the brain, as well as cognitive or physical dysfunction caused by this difficulty. The most common SVD (i.e., type 1 SVD), which is driven by hypertensive arteriopathy, appears to be more prevalent in people with East Asian ethnicity than in Whites. Recent attention has been paid to a SVD scoring system using major MRI markers of SVD in an attempt to comprehensively semi-quantify the SVD burden in the brain. This concept raised a new question: “Is there a practical threshold for the comprehensive SVD score?” The development of computational methods to assess SVD imaging markers could answer this question, and may help identify the optimal intervention for patients with type 1 SVD to prevent stroke and dementia.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:743-751)

Key words: cerebral small vessel disease, cerebral microbleeds, total small vessel disease score, cerebrovascular diseases, dementia
