

脳小血管病による血管性認知症の鑑別は適切に行われているだろうか？

—脳微小出血所見を中心とした脳小血管病の検討：3症例の比較—

林 眞 弘 小 林 克 治 東 光太郎

「臨床精神医学」 第53巻第10号 別刷
(2024年10月)

アークメディア

❖研究報告❖

脳小血管病による血管性認知症の鑑別は適切に行われているだろうか？

—脳微小出血所見を中心とした脳小血管病の検討：3症例の比較—

林 眞 弘^{*1} 小 林 克 治^{*2} 東 光太郎^{*3}

抄録：脳小血管病(cerebral small vessel disease : CSVD)は血管性認知症の原因の約半数を占める。近年CSVDの特徴的所見である脳微小出血(cerebral microbleed : CMB)がMRIにて可視化できるようになり、脳内CMBの一定数以上(3～5個以上)の出現と認知・運動機能障害や感情障害の症状に密接な関連が指摘されている。今回提示した3例の頭部CT所見では虚血性変化が主病変と考えられたが、MRIによる検討では3例ともCMBを有し、CMBの出現数と分布が遂行機能障害、アパシーや歩行障害との密接な関連を認めた。CSVDはアミロイドβ蛋白、あるいは高血圧などの血管リスク因子のいずれかを主因とすることが多いが、いずれも症状は緩徐進行性を呈することが多く、早い段階の疾患把握が難しい。CMBをマーカーとした早期のCSVD診断と治療・対応にて、CSVDの予後が改善する可能性がある。

臨床精神医学 53 : 1283 ~ 1292

Key words : 脳小血管病(cerebral small vessel disease : CSVD), 血管性認知症(vascular dementia : VaD), 脳微小出血(cerebral microbleed : CMB), 脳アミロイド血管症(cerebral amyloid angiopathy : CAA), 高血圧性細動脈硬化症(hypertensive small vessel disease : HSVD)

(2024年7月29日受理)

1 はじめに

脳小血管病(cerebral small vessel disease : CSVD)は血管性認知症(vascular dementia : VaD)のおよそ半数を占める疾患であり、脳卒中では2～3割の原因とされ、高齢者のてんかん発作とも結びつきの強い精神・神経疾患である¹⁾。近年、臨床的な特徴として、認知機能では遂行機能障害・処理速度の低下、情緒面ではアパシーを呈し²⁾、運動症状では歩行速度の低下・バランス障害が指摘されている^{3,4)}。

脳画像ではラクナ梗塞(lacunes : LS)、大脳白質病変(white matter lesions : WML)などの古典的な所見に加え、MRIの進歩により脳微小出血(cerebral microbleed : CMB)、血管周囲腔(perivascular space : PS)や脳表へモジデリン沈着(cortical superficial siderosis : cSS)などの新たな所見の描出が可能となり⁵⁾、CSVDは従来のラクナ多発梗塞やBinswanger病に留まらず、出血性病変とも関連する多様な病態をもつ疾患と考えられるようになった¹⁾。

CSVDの主要なタイプは2つであり、アミロ

Is vascular dementia caused by cerebral small vessel disease being properly differentiated?—examination of cerebral vessel disease focusing on the finding of cerebral microbleeds: comparison of three cases—

^{*1} HAYASHI Masahiro 医療法人社団浅ノ川桜ヶ丘病院神経科・精神科〔〒920-3112 石川県金沢市観法寺町へ174〕

^{*2} KOBAYASHI Katsuji 医療法人社団澄鈴会栗津神経サナトリウム精神科 ^{*3} HIGASHI Kotaro 医療法人社団浅ノ川浅ノ川総合病院放射線科

イド β 蛋白(A β)の血管壁への蓄積を主因とする孤発性脳アミロイド血管症(Cerebral Amyloid Angiopathy: CAA)と高血圧などの血管リスク因子(vascular risk factors: VRF)や加齢などの影響を受ける高血圧性細動脈硬化症(hypertensive small vessel disease: HSVD)である¹⁾。孤発性CAAは2010年に修正されたBoston criteriaによりCMB, cSSの所見からprobable CAAの臨床診断が可能となり⁶⁾, HSVDはtotal SVD score(SVDスコア)にて血管障害の評価が可能となった⁷⁾。CSVDの把握や鑑別において画像所見が有効であり、中でもCMBはMRI T2*強調画像(T2 star weighted image: T2*)やMRI磁化率強調画像(susceptibility weighted imaging: SWI)により、小血管から漏出した血球成分に由来するヘモジデリンの可視化にて描出され、通常直径2~5 mm(最大10 mm)の円形・楕円形の明瞭な形状を呈することから⁸⁾, 定量的な把握が可能でCMBの個数や集積パターンと、認知機能障害・アパシー・歩行状態などとの関連性の検討がなされている^{8,9)}。

今回、70代の3名の患者が、高血圧の治療を受けていた近医内科から、認知機能障害と精神症状(アパシー・易怒性/興奮)のため当院に紹介された。3例とも頭部CTでは、LSとWML所見が主体で、虚血性病変による血管性認知障害(vascular cognitive impairment: VCI)が疑われたが、CMBの出現量や分布では3例間で大きな差異がみられた。よって3例のVRFや認知機能、感情障害、歩行状態や日常生活機能の評価、機能画像所見とCMB所見との関連性の検討を行うとともに、CSVDの病態について考察を加え報告する。今回の報告に際し患者3名に対し研究の趣旨と匿名性の保持などの説明を行い文書による同意を得た。

2 対象

対象はX年9~12月の3か月間に当院初診となり、受診時、高血圧を伴いCT画像では基底核のLSやWML所見が主体の皮質下血管性認知症と感情障害の合併が疑われる70代の患者3名(症例1: 70代半ば男性, 症例2: 70代前半女性, 症例3: 70代前半女性)で、いずれも降圧剤の投与は受け

ていたが、家系内に類症はなく、精神科受診歴、向精神薬の治療歴もなかった。また3例とも当院受診から2年以上の通院継続が行っていた。

3 方法

対象の3症例では受診から1か月以内に、VRFとしてBody Mass Index, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常症の合併の有無と心血管疾患, 脳卒中の既往を調べた。認知機能の評価は、Mini-Mental State Examination (MMSE) とFrontal Assessment Battery (FAB) (カットオフ値: 11点以下)と立体図形模写を用い、感情障害は、Neuropsychiatric Inventory (NPI) の項目7(無関心), 項目8(脱抑制), 項目9(易刺激性)の3項目にてアパシーや易怒性/興奮に対する評価を行い、アパシーはGeriatric Depression Scale 3 questions for apathy evaluation (GDS-3A)¹²⁾による判定(合計0~3点, カットオフ値: 2点以上)も行った。運動機能は理学的所見に加え、歩行状態と速度はTime Up and Go test (TUG)を用いて調査した(カットオフ値: 9秒以上)。認知機能と生活機能レベルはClinical Dementia Rating (CDR)を用い、社会的な生活能力はMaintaining and Instrumental Activities of daily living (IADL)で判定し、3症例の同伴者3名(症例1: 妻, 症例2: 夫, 症例3: 長女)から患者情報を得た。

脳画像検査ではCT(初診時), 頭部MRI, DAT SPECT, 脳血流SPECTを受診3か月以内に施行し、MRI (T2, FLAIR, SWI)では軸位断の9つのスライス(頭頂部・半卵円孔部・放線冠部・線条体部・中脳部・橋上部・橋中部・延髄上部・延髄下部)を用いて評価した。LSは長径3~15 mmまでのサイズでT2とFLAIRを用い、WML, PSもT2, FLAIRを用いた。WMLはFazekas scale (grade 0~3)⁷⁾にて評価し、PSは3 mm以下のサイズを対象とし⁵⁾, T2の線条体部と半卵円孔のスライスで計測した。CMBはSWIで円形・楕円形の低信号を呈し、サイズが2~10 mmのものを対象とし、9つのスライスにより全個数をカウントし、その分布パターンと脳葉と深部の個数も計測した。cSSの分布はSWIで3つ以下の脳溝に局限する場合は巣状、4つ以上の脳溝に認めた場合は

散在性とした⁶⁾。SVDスコアに基づき、LS (1個以上:1点)、WML (Fazekas grade 2以上:1点)、PS (線条体レベルで20個以上:1点)、CMB (1個以上:1点)の4項目の合計点(0~4点)を比較した⁷⁾。機能画像ではDAT SPECTの集積値や集積像、脳血流SPECTでは血流量や血流分布パターンの評価・比較を行った。

4 結 果

1. 臨床症状・診断と治療

3例ともVRFとして40~50代から高血圧を有していたが、症例1はほぼ出現時から降圧療法を受けていたのに対し、症例2は脳出血を起こした50代前半まで、およそ10年以上未治療で、当院受診時もコントロールが不良で、アジルサルタン(10 mg/日)を追加投与した。症例3は受診時の血圧は安定していたが、40代から約20年以上も高血圧の未治療期間があった。認知機能では症例1が数年前から物忘れを自覚し、予定をメモ帳に記載する対応を行っていたが、MMSEでの記銘力障害はなく、29点であった。症例2は計算障害と数字の逆唱での失点が目立ち、不注意な失点もありMMSEは23点で、症例3は質問の理解や返答までに時間を要し、近時記憶は比較的保たれていたがMMSEは10点で、立体図形の模写では平面図となった。FABでは症例1が12点で言語の流暢性でやや失点が目立ち、症例2は運動プログラムなどで失点があり8点、症例3は質問の理解も不十分で1点であった。感情面では、症例1は衣料品店を閉じたことなど環境変化による意欲低下は認めしたが、apathy score 1点で、妻の指摘による易怒的傾向も、両者の意見の検討から病的レベルにはないと判断した。症例2はアパシーが目立ちapathy score 2点で、日常場面では発動性の低下がある一方、些細な夫の言動に過度に反応し、激高する場面もあり、NPIの3項目の合計は21点であった。症例3では自発動作の低下が目立つ一方、介護場面で連日、拒否や暴言を認めNPIの3項目はいずれも12点で、apathy scoreも3点であった。運動面では、症例1は30代から頭部、両上肢に本態性振戦(essential tremor: ET)症状がみられていたが、症状の進行はなく歩行も安定しており、

TUGは10秒であった。また頭部・上肢の振戦に対してはoff-label useの説明と投与の同意を得てクロナゼパム(0.5 mg/日)を投与し、投与2週間後には振戦はほぼ消失した。症例2は動作の緩慢さを認め、TUGは12秒で歩行速度の軽度低下を認めた。症例3は寡動と小刻み・すり足歩行がみられ、TUGで28秒を要したが振戦・筋強剛はなかった。生活面は、症例1は1人で外出も行い日常生活に支障はなく、CDRも0.5でIDALは5点であった。症例2では家事全般は夫が行い、外出も夫の同伴の場合に限られ、IADLは1点であった。症例3は、50代半ばに歩行障害が出現し、その後自発的動作量の低下、生活動作機能の低下があり、IADLは0点、CDRは2点であった。

臨床診断では、症例1は軽度の記銘力障害が主体で、CDR 0.5であり、VCIによる軽度認知機能障害と考えられ、振戦は経過、理学的所見と治療効果などからETと判断した。症例2は遂行機能障害、注意力低下やアパシーが目立ち、CSVDによるVaDが疑われ、症例3は歩行障害で発症し、認知機能は遂行機能障害の進行から全般的認知機能障害に至ったと考えられ、CSVDによる高度VaDと判断した。運動面は歩行速度低下、下肢中心のパーキンソン様所見から血管性パーキンソニズムの合併と考えた。治療は、症例2の易怒性/興奮に対しアリピプラゾール(12 mg/日)を投与し、次第に夫に声を荒らげることもなくなり、半年後には易怒性はほぼ消失し、錐体外路症状の悪化もなかった。その一方、易怒性改善後、アパシーや無為がより目立つようになった。施設で対応に苦慮していた症例3の易怒性/興奮はアリピプラゾール(6 mg/日)にて軽減したが、歩行状態の悪化があり、その後アマンタジン(75 mg/日)を投与した。以後は歩行状態と自発性低下の改善を認め、それと連動する形で興奮も次第に軽減し施設でのケアの支障はほぼなくなった(図1、表1)。

2. 画像所見

SVDスコアの比較では、症例1のWMLは軽度でFazekasではgrade 1で、SVDスコアが3点で、症例2と3は4点であった。CMBの出現数・分布では、症例間で顕著な違いがみられ、CMB総数では症例3が153個と極めて多く、症例1、2の4

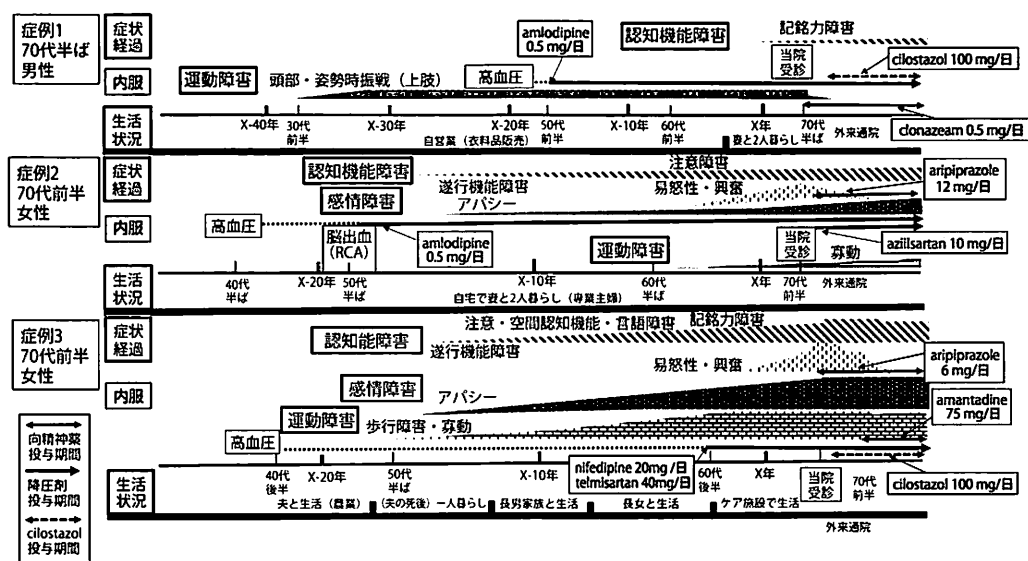


図1 3症例の臨床症状・経過と治療（筆者作成）

倍以上であった。CMBの分類では症例1で深部CMBを認めず分布は脳葉型CMBで、症例2と3は脳葉・深部で出現する混合型CMBであったが、症例2は深部のCMB出現数が多く症例3は脳葉でのCMBが多い特徴がみられた。またcSSでは症例3が5つ以上の脳溝に分布する散在性で、症例1は2つに限局する巣状を呈した。

脳機能画像では、DAT SPECTの線条体の集積値はパーキンソン様歩行を呈した症例3より症例2が低く、平均2.81であった。また症例2、3は左被殻後部に限局的な集積低下を示し、運動障害の左右差はなかったが、脳血流SPECTでは症例2、3では左線条体と左視床領域でも血流低下を認めた。3例ともeZISでは、後部帯状回、楔前部あるいは後頭葉などの疾患特異的血流低下は認めなかった(図2、表2A、B①、②)。

5 考察

脳小血管系とは小・細動脈から毛細血管、小静脈に至る脈管で、この領域は血液脳関門を有し神経系へのエネルギー供給や老廃物のドレナージ機能をもち、神経・血管ユニットとして脳内環境の管理・維持に重要な役割を果たしている^{1,4)}。CSVDはこのエリアの血管系障害と、それに起因

する大脳白質の神経ネットワークの障害が病態の中核と考えられている^{3,9)}。

CSVDの代表的疾患としてHSVDと孤発性CAAがあげられ、CAAは脳葉の血管壁へのAβ蓄積を主体とし、HSVDはVRFや加齢による脳深部・テント下の小血管障害に由来し、2つはそれぞれ異なる病態を有するが互いの血管病理に影響を与えることから、2つの病態を有する混合型も考えられる¹¹⁾。これらの病態において、T2*やSWIで明瞭に描出されるCMBの出現数や分布パターンにて一定の精度で、両者の判別は可能と考えられる¹¹⁾。またCMBのタイプは、皮質・皮髄領域に局在する脳葉型CMBと基底核・視床や脳幹などに限局する深部型CMB、そして両領域に分布する混合型CMBの3つに分類が可能で、典型例ではCAAは脳葉に限局するCMBが主体で、HSVDではCMBは深部に局在する。それに対し脳葉・深部両領域に存在する混合型CMBもあり、この場合出現個数やその分布パターンによって、CAAあるいはHSVDの進行型やCAAとHSVD合併型が考えられる。さらに混合型CMBではLS、WMLなどの所見も高度であり、脳出血発症リスクも高いとされる¹¹⁾。

今回3症例ともVRFとしては高血圧のみで心

表 1 臨床特徴と臨床診断

臨床床特徴・所見 <臨床診断>	症例 1 < VCI・ET >	症例 2 < VaD >	症例 3 < VaD・VP >
年代	70 代半ば	70 代前半	70 代前半
性	男性	女性	女性
BMI	23.34 kg/m ²	22.0 kg/m ²	18.2 kg/m ²
高血圧	あり	あり	あり
糖尿病	なし	なし	なし
脂質異常症	なし	なし	なし
心血管性疾患	なし	なし	なし
脳卒中（出血・梗塞）	なし	あり（出血）	なし
MMSE	29 点	23 点	10 点
FAB	12 点	8 点	1 点
立体図形模写	可（立体）	可（立体）	不可（平面）
NPI 項目 7	N.A.	6 点	12 点
項目 8	N.A.	9 点	12 点
項目 9	N.A.	6 点	12 点
apathy score (GDS-3A) #	1 点	2 点	3 点
TUG * (歩容)	10 秒 (異常なし)	12 秒 (異常なし)	28 秒 (小刻みすり足)
神経学的所見 (理学所見)	姿勢時振戦	寡動	寡動 姿勢保持障害
CDR	0.5 点	1 点	2 点
IADL*	5 点	1 点	0 点

VCI : vascular cognitive impairment, ET : essential tremor, VaD : vascular dementia, VP : vascular parkinsonism, BMI : body mass index, MMSE : mini-mental state examination, FAB : Frontal Assessment Battery, NPI : neuropsychiatric inventory, N.A. : Not Applicable, TUG : Time Up and Go test, CDR : Clinical Dementia Rating, IADL : maintaining and instrumental activities of daily living

*カットオフ値 9 秒以上, *男性 : 0 ~ 5 点, 女性 : 0 ~ 8 点

Geriatric Depression Scale 3 questions for apathy evaluation
(1) Have you dropped many of your activities and interests?
positive response: Yes : 1 点
(2) Do you prefer to stay at home, rather than going out and doing new things?
Positive response: Yes : 1 点
(3) Do you feel full of energy?
positive response: No : 1 点
< range : 0 ~ 3 点 > (カットオフ値 : 2 点以上)
(文献 10 より一部改変して引用)

(筆者作成)

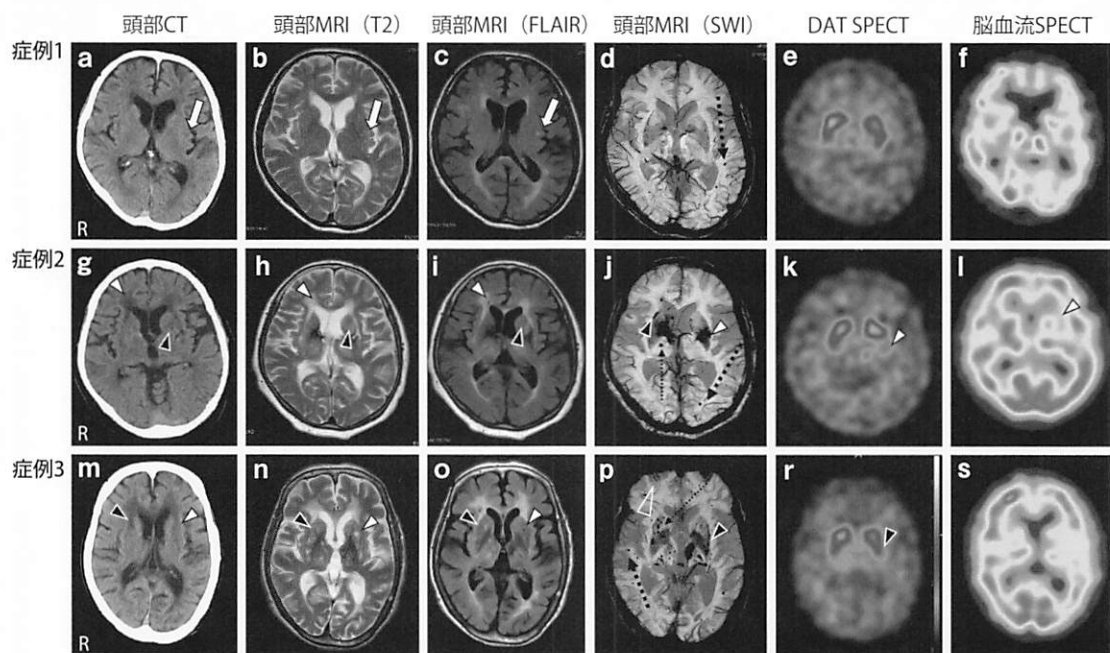


図2 3症例の脳画像（基底核レベル）（筆者作成）

・画像（a～s）は3症例のCT, MRI（T2, FLAIR, SWI）, DAT SPECT, 脳血流 SPECTの基底核レベルの軸位断である。

・症例1では、CT(a)で、両側性に脳室周囲のWMLと左基底核に淡い低吸収の虚血性病変が疑われる所見（白矢印）がみられるが、T2（b）では高吸収域が斑に出現する所見があり、FLAIR（c）では、高信号よりも等信号から淡い低信号の所見の混在がみられている（白矢印）。この領域にLSはみられず、T2での高信号域には散在するPS所見が含まれている。一方、SWI（d）では左側頭葉に脳葉型CMBがみられる（太点線矢印）が、基底核でCMBは認めない。DAT SPECT（e）では、左線条体での集積低下を認め、脳血流 SPECT（f）では、全般的な血流低下を認めるが、基底核を含め、血流の顕著な左右差や限局的な血流低下はなかった。

・症例2では、CT（g）で脳室周囲近傍の低吸収域（右基底核近傍：白矢頭）で、WMLと思われる所見を呈する。また左基底核には、輪郭はやや不明瞭であるが淡い限局的な低吸収域がみられる（黒矢頭）。T2（h）では、CTと同様に脳室周囲（白矢頭）は、高信号を呈し、WML所見を有するが、FLAIR（i）では右WML内に、中心部が低信号で高信号の輪郭を呈するLS（白矢頭）の所見がみられる。またCTで認めた、左基底核の淡い低吸収域（黒矢頭）は、T2では高信号、FLAIRでは淡い等信号から低信号を呈し、PSが疑われる。SWI（j）では、左後頭葉にCMBがみられ（太点線矢印）、右視床（点線矢印）では、深部CMBを認める。また右尾状核の外側（黒矢頭）に、細長い低信号の領域があり、CMBの集簇・融合が疑われる。一方、左の被殻後部の広い低信号域（白矢頭）は無症候性の出血巣の可能性があり、DAT SPECT（k）でも同部位（白矢頭）に一致した集積低下があり、脳血流 SPECT（l）でも同じエリア（白矢頭）で血流低下が疑われる。

・症例3では、CT（m）でWML所見と、両側の基底核エリア（左：黒矢頭、右：白矢頭）で低吸収所見を認める。T2, FLAIR（n, o）の比較では、右基底核（黒矢頭）では、T2で高信号域が散在し、FLAIRでは低信号域が目立ち（黒矢頭）、PS主体の所見と考えられる。一方左側ではT2で高信号（白矢頭）を呈し、FLAIRでは高信号の輪郭をもつ低信号を示し、LS所見（白矢頭）を呈している。一方、T2での右側高信号の部位（黒矢頭）は、FLAIRでも同様の高信号（黒矢頭）を呈し、PS主体の所見と考えられる。SWI（p）では、右前頭葉でcSSの所見がみられる（中抜き矢頭）。また右側頭葉にCMB（太点線矢印）、左基底核には深部CMBの集簇を認める（点線矢印）。左被殻後部には、症例2と同様の広範囲の低信号域（黒矢頭）がみられる。DAT SPECT（r）では、左被殻後部に目立つ集積低下（黒矢印）を認めるが、脳血流 SPECT（s）では、両側の基底核の血流低下があり、顕著な左右差や限局性や特異的血流低下所見はみられなかった。

T2：T2 weighted image, FLAIR：fluid attenuated inversion recovery image, SWI：susceptibility-weighted imaging, WML：white matter lesions, LS：Lacune, PS：perivascular space, CMB：cerebral micro-bleed, cSS, cortical superficial siderosis

表 2-A 脳画像所見

CSVD 画像所見/症例 (年代/性)	症例 1 70 代半ば 男性	症例 2 70 代前半 女性	症例 3 70 代前半 女性
Lacune (個数) *a	1 個以上	1 個以上	1 個以上
WML Fazekas scale b	grade 1	grade 3	grade 3
PS BG (出現量) c	重度	重度	重度
PS CSO (出現量)	重度	重度	重度
cSS (分布)	巣状	なし	散在性
CMB (総個数) d	36 個	31 個	153 個
脳葉領域 CMB (個数)	36 個	11 個	87 個
深部・テント下領域 CMB (個数)	0 個	20 個	66 個
CSVD score (合計: 0~4 点) *	3 点	4 点	4 点
CMB 分類	脳葉型	混合型	混合型
CSVD 分類	CAA	HSVD (進行型)	HSVD・CAA/CAA (進行型)

*: a~d は SVD score の 4 項目, a: Lacunes 1 個以上: 1 点, b: Fazekas scale grade 2 以上: 1 点, c: PS BG 10 個以上: 1 点, d: CMB 総数 1 個以上: 1 点, *: SVD score (a~d) 4 項目合計点数

WML: white matter lesions, PS: perivascular spaces, BG: basal ganglia, CSO: centrum semiovale, cSS: cortical superficial siderosis, CMB: cerebral microbleed, CAA: cerebral amyloid angiopathy, HSVD: hypertensive small vessel disease (筆者作成)

疾患の合併もなかったが、症例1は高血圧の管理は十分に行われていたことや、CMBは脳葉型でSVDスコアも唯一3点であり、CAAが主な病態と考えられた。一方症例2, 3はいずれも混合型CMBを有し、SVDスコアは4点で、長期にわたり高血圧の未治療期間がみられた。症例2は50代半ばで深部脳出血を認めており、CMBの分布も脳葉より深部に多く出現していることから、HSVDの進行型の可能性が高いと思われ、症例3は混合型CMBを有していたが、脳葉でのCMBが極めて多くcSSも散在性であり、HSVDとCAAの混合型、あるいはCAAの進行型が考えられる。cSSはCAAの約6割で認めるとされているがHSVDでの出現は稀であり⁶⁾、症例3の病態では、Aβ病理との関連が強く疑われる。

認知機能障害とCMBの関連で、疫学的調査であるRotterdam studyでは、特定の領域のCMBと認知機能のドメインとは関係なく、脳全体でのCMB出現が5個以上の場合に、認知機能障害の進行や認知症発症のリスクが高くなることを報告している⁸⁾。一方米国のReykjavik studyでは脳

の領域に関係なく3個以上のCMBを認める場合、認知症の出現頻度が高くなることに加え、CMBの分布と認知機能ドメインとの関連にも言及しており、深部型CMBが遂行機能障害、混合型CMBが記憶・処理速度の障害や全般的認知機能障害と関連が強いことを指摘している⁹⁾。2つの疫学調査では一定数以上の脳内のCMB出現が認知機能低下に関連することを指摘している点で一致しているが、CMBのタイプ・分布と認知機能の特定ドメインの障害では見解に違いがみられた。CMBの局在性についてRotterdam studyでは、深部にCMBが出現する場合には総数自体が増加する傾向を指摘し、認知機能障害・悪化の指標として、CMBの総数が有益性の高い所見としている⁸⁾。

今回の3例では、MMSE、視空間認知機能、前頭葉機能、生活機能などの評価は、いずれも障害が高度であった症例3において、CMBの総個数が顕著に多く、CMBの総数が認知機能障害の悪化との関連性を示す結果でもあった。一方症例1, 2のCMBの比較では、症例1は脳葉に局限し総CMB数が36個で、症例2は脳葉・深部両領域に

表 2-B ① DAT SPECT

DAT SPECT	症例 1	症例 2	症例 3
SBR Bolt (平均)	4.17	2.81	3.23
Right	4.26	2.73	3.63
Left	4.06	2.89	2.93
AI	4.40%	5.80%	18.50%

DAT SPECT: ^{123}I -FP-CIT SPECT, SBR: specific binding ratio, AI: asymmetry index

SBR bolt: 正常値 3.5 以上, AI: 正常値 10% 以下 (施設参考値)

表 2-B ② 脳血流 SPECT

脳血流 SPECT (血流量)	症例 1	症例 2	症例 3
Right (mL/100 g/min)	37.95	40.41	35.70
Left (mL/100 g/min)	39.96	39.94	35.34

(筆者作成)

出現しており総数は31個であった。臨床症状評価では認知・生活機能、アパシー、運動機能のいずれも症例1より症例2の障害が高度であったが、CMBの総数は症例2が少なかった。また症例1は深部のCMBを伴わないが、症例2では深部で20個のCMBを認め、脳葉・深部に出現する混合型であった。混合型CMBは多様な病態に由来し脳出血のリスクも高いとされ¹¹⁾、症例2は深部脳出血の既往もあり、脳出血リスクや認知機能障害評価では、深部CMBの個数も有効なマーカーかもしれない。脳血流SPECTではCSVDの血流低下は毛細血管レベルでの血流低下であるため従来のSPECTでの把握は難しく、画像が示す血流の低下とCMB所見やSVDスコアとの関連はないとされている¹²⁾。今回も認知機能障害が最も軽度の症例1が症例2よりも脳血流の低下の傾向を示していた。

CSVDの感情障害において、出現頻度はアパシー(47~73%)がうつ(6.7~39%)よりも高い傾向があることが指摘されている^{2,13,14)}。地域高齢者566人を対象としたAmsterdamの疫学的調査では、高齢者の共通の病態として脳機能の遅延があり、その中核にCSVDが関与している可能性を示し、臨床症状では思考の遅延として処理速度

の低下が生じ、感情機能の遅延でアパシーが出現し、運動機能の遅延が歩行スピードの低下として出現する可能性を指摘し、MRIではCMBの3個以上の出現やWMLの高度障害(Fazekas 3)がこれらの共通の機能遅延と関連する所見であるとしている¹⁰⁾。今回の評価でも認知機能障害が最も高度であった症例3が、アパシーも重度で、歩行速度の低下も顕著であった。さらに運動機能とCMBの関連では4個以上の出現がTUGでの歩行速度の低下の傾向を示唆する報告もある³⁾。

易怒性／興奮についてはCSVD由来の感情障害を示唆する報告もあるが¹³⁾、その一方、認知症患者全体の30~50%で易怒性／興奮がみられ、ケア施設では80%と高い頻度で出現するとの指摘がある¹⁵⁾。実際、易怒性／興奮とそれに関連する行動障害の強かった症例3は施設入所中であり、ケア場面での問題が多かった。易怒性／興奮は非特異的な精神症状の可能性があり、抗精神病薬での治療ではクエチアピンやアリピプラゾールの投与が望ましいとされているが¹⁴⁾、VRFのリスクを考えるとCSVD患者では、糖・脂質代謝異常への影響が少ないとされるアリピプラゾールを優先すべきであろう。症例2、3ともアリピプラゾールで易怒性／興奮症状の軽減による情緒・行動の安

定化を認め、薬原性錐体外路症状の出現もなかった。

CSVDの治療の根幹は降圧療法であり、血管障害の悪化の回避や認知機能障害の軽減予防のためには、収縮期血圧120 mmHgが適切とされている⁴⁾。今回、降圧管理が最も不十分であった症例3で認知・感情・運動面のすべてで高度障害を呈し、症例2では脳出血を認めている。降圧剤以外の薬物治療は、虚血性、出血性病変を有するCSVDに対し、抗血小板作用と血管内皮の保護を併せ持つシロスタゾールが注目され⁴⁾、症例1と3では有効性とリスクの説明のうえ投与を行っている。またCSVDではHT以外に他のVRFや生活習慣との関連も指摘されており⁴⁾、ハイリスク患者には早期に生活面の介入を検討すべきであろう。

6 まとめ

CSVDはVaDの約半数を占める疾患であり、アパシー、歩行障害などを伴う精神・神経疾患である。しかしいずれの症状も緩徐進行性の経過をとることが多く、CTでの同定も難しくCSVDの診断に遅れが生じる可能性がある。それに対しSWIによるCMB所見と多面的な症状把握が、早期の診断に有効である。精神科領域ではVRFと親和性の高い精神疾患患者も多く、中年期以降のCSVD合併の可能性も考えられ、診療においては認知症疾患以外の患者に対してもCSVDを考慮し、早期の診断・治療や生活習慣への介入による対応が望ましいと思われる。

利益相反：なし。

文献

- 1) Litak J, Mazurek M, Kulesza B et al : Cerebral Small Vessel Disease. *Int J Mol Sci* 21: 9729, 2020 doi: 10.3390/ijms21249729
- 2) Lohner V, Brookes RL, Hollocks MJ et al : Apathy, but not depression, is associated with executive dysfunction in cerebral small vessel disease. *PLoS One* 12 : e0176943, 2017. doi: 10.1371/journal.pone.0176943
- 3) Hou Y, Yang S, Li Y et al : Impact of Cerebral Microbleeds on Gait, Balance, and Upper Extremities Function in Cerebral Small Vessel Disease. *J Integr Neurosci* 22 : 82, 2023. doi: 10.31083/j.jin2204082
- 4) Markus HS, de Leeuw FE : Cerebral small vessel disease: Recent advances and future directions. *Int J Stroke* 18 : 4–14, 2023
- 5) 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* 12 : 822–838, 2013
- 6) Zhang HL, Linn J, Bruckmann H et al : Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 74 : 1346–1350, 2010
- 7) Staals J, Makin SDJ, Doubal FN et al : Stroke subtype, vascular risk factors, and total MRI brain small-vessel disease burden. *Neurology* 83 : 1228–1234, 2014
- 8) Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A et al : Cerebral microbleeds are associated with cognitive decline and dementia: the Rotterdam Study. *JAMA Neurol* 73 : 934–944, 2016
- 9) Ding J, Sigurdsson S, Jónsson PV et al : Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. *Neurology* 88 : 2089–2097, 2017
- 10) van de Schraaf SAJ, Rhodius-Meester HFM, Aben L et al : Slowing: A Vascular Geriatric Syndrome? *J Am Med Dir Assoc* 23 : 47–53, 2021
- 11) Blanc C, Viguier A, Calviere L et al : Underlying Small Vessel Disease Associated With Mixed Cerebral Microbleeds. *Front Neurol* 10 : 1126, 2019. doi:10.3389/fneur.2019.01126
- 12) Onkenhout L, Appelmans N, Kappelle LJ et al : Cerebral Perfusion and the Burden of Small Vessel Disease in Patients Referred to a Memory Clinic. *Cerebrovasc Dis* 49 : 481–486, 2020
- 13) Shinohara M, Matsuda K, Li Y et al : Association between behavioral and psychological symptoms and cerebral small vessel disease MRI findings in memory clinic patients. *Front Aging Neurosci* 15 : 1143834, 2023. doi: 10.3389/fnagi.2023.1143834
- 14) Clancy U, Ramirez J, Chappell FM et al : Neuropsychiatric symptoms as a sign of small vessel disease progression in cognitive impairment. *Cereb Circ Cogn Behav* 3 : 100041, 2022 doi: 10.1016/j.cccb

15) Carrarini C, Russo M, Dono F et al : Agitation and Dementia: Prevention and Treatment Strategies in

Acute and Chronic Conditions. Front Neurol 12 : 644317, 2021. doi: 10.3389/fneur.2021.644317

Summary

Is vascular dementia caused by cerebral small vessel disease being properly differentiated?

–Examination of cerebral vessel disease focusing on the finding of cerebral microbleeds: comparison of three cases–

HAYASHI Masahiro, KOBAYASHI Katsuji and HIGASHI Kotaro

Cerebral small vessel disease (CSVD) accounts for about half of all cases of vascular dementia. Recently, cerebral microbleeds (CMBs), a characteristic finding of CSVD, have been visualized by MRI, and the appearance of three to five or more CMBs in the brain is closely associated with symptoms of cognitive and motor dysfunction and affective disorders. The CT findings in the three cases indicated ischemic changes as the primary abnormality; however, MRI revealed that all three cases had CMBs, and that the number and distribution of CMBs were closely associated to executive dysfunction, apathy, and gait disturbance. CSVD is often caused by either amyloid- β protein or vascular risk factors such as hypertension, both of which progress slowly, making early identification of the disease difficult. Early diagnosis, treatment, and response using CMBs as a marker may improve the prognosis of CSVD.

*

*

*