

脳出血とてんかん発作を繰り返した脳小血管病の1例 —脳微小出血所見による脳小血管病の検討—

林 真 弘 小 林 克 治 東 光 太 郎

脳神経内科

Reprinted from NEUROLOGY

Vol. 99 No. 2 Aug. 2023

科学評論社



脳出血とてんかん発作を繰り返した脳小血管病の1例* —脳微小出血所見による脳小血管病の検討—

林 眞弘** 小林 克治*** 東 光太郎****

Key Words: cerebral small vessel disease, cerebral hemorrhage, epileptic seizure, vascular dementia, cerebral microbleed

はじめに

脳小血管病(cerebral small vessel disease: CSVD)は、脳内の小・細動脈を経て毛細血管、小細静脈に至る血管系の障害で、20~30%の脳卒中(脳出血・脳梗塞)で関連性を認め、血管性認知症(vascular dementia: VaD)では、原因の半数を占める¹⁾²⁾。CSVDの血管病変として、従来のラクナ梗塞(lacune)、大脳白質病変(white matter hyperintensity: WMH)に加え、近年の画像解析の進歩により描出可能となった脳微小出血(cerebral microbleed: CMB)、脳表ヘモジデリン(cerebral superficial siderosis: cSS)、血管周囲腔などが特徴的所見とされている³⁾。CMBはMRI T2*強調画像(T2*)やMRI磁化率強調画像(susceptibility-weighted imaging: SWI)で境界明瞭な円形・楕円形の低吸収像を呈し³⁾、その形状特性から定量的な検討も可能であり、脳卒中やてんかん発作、認知機能障害などとの関連が示唆されている^{4)~7)}。

50代後半にCSVDによる脳葉型出血で発症し、その後も脳出血とてんかん発作を繰り返した男性患者を経験し、その臨床症状と経過についてCMBとの関連を中心に検討し考察を加え報告する。

症例提示

患者: 67歳, 男性(右手利き)。

主訴: 易怒性。

既往歴: 高血圧・脂質異常症・糖尿病。

生活歴: 飲酒・喫煙習慣なし。40代で離婚後独居生活。約30年自動車整備士として勤務。

病歴: 2015年(59歳時)1月から間欠的頭痛があり、2月上旬には自家用車で追突事故を起こしA病院を受診し、脳画像検査で、右側頭葉での亜急性の出血病変、右後頭葉の小出血巣に加え、両側大脳半球内のCMBや左視床のCMBを認めた(図1-A, B, 図2-A, 表1)。Mini-Mental State Examination(MMSE)は20点で、遂行機能・注意障害を指摘され、会社は早期退職となるが、生

* A case of cerebral small vessel disease with recurrent cerebral hemorrhages and epileptic seizures: A study of the disease based on cerebral microbleed finding. (Accepted February 28, 2023).

** Masahiro HAYASHI, M.D., Ph.D.: 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); Department of Neurology and Psychiatry, Sakuragaoka Hospital, Kanazawa, Ishikawa 920-3112, Japan.

*** Katsuji KOBAYASHI, M.D., Ph.D.: 医療法人社団澄鈴会栗津神経サナトリウム精神科; Department of Psychiatry, Awazu Neuropsychiatric Sanatorium, Komatsu, Ishikawa, Japan.

**** Kotaro HIGASHI, M.D., Ph.D.: 医療法人社団浅ノ川浅ノ川総合病院放射線科; Department of Radiology, Asanogawa General Hospital, Kanazawa, Ishikawa, Japan.

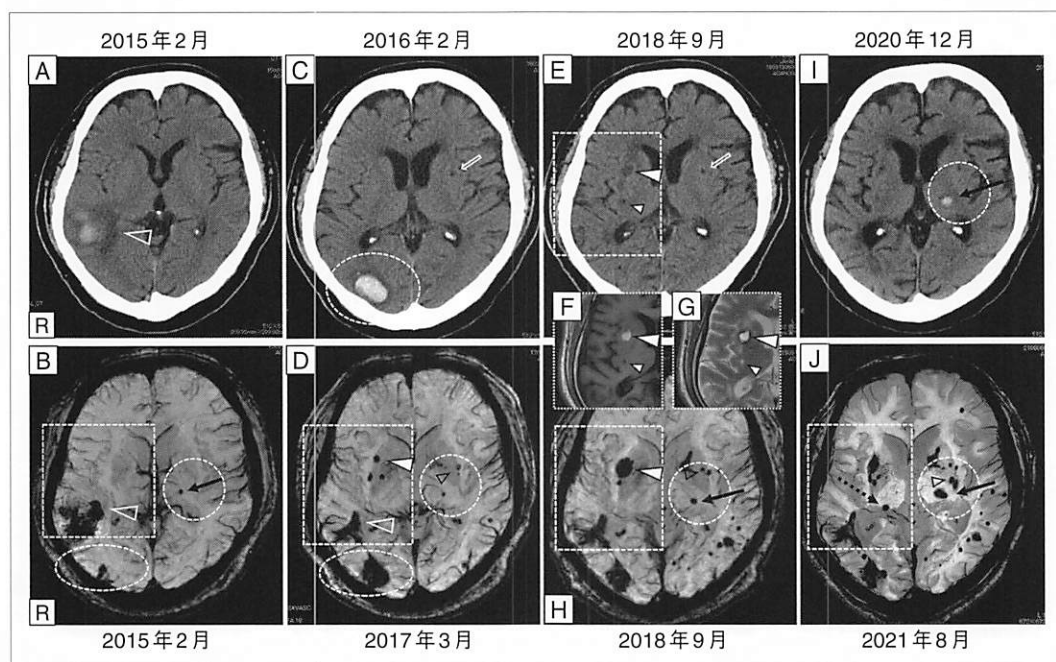


図1 頭部CTと頭部3T-MRI(SWI・T1/T2強調)画像：脳微小出血と脳内出血の関連(1)

A : CT(2015年2月)。右側頭葉では、高吸収を呈する出血巣とその周辺で低吸収域を認め、出血周囲の浮腫状変化がみられた(中抜き矢頭)。また側頭葉の萎縮はなく、Alzheimer型変化は認めなかった。B : MRI(SWI) (2015年2月)。右側頭葉で低信号を呈する出血巣(点線四角囲み・中抜き矢頭)を認め、形状は、CT画像でみられた高吸収域と周囲の低吸収域を含めた領域の形状に類似していた。また右後頭葉では、CMBより大きなサイズの小出血巣(点線楕円囲み)を認め、左視床には小円形を呈するCMB(点線円形囲み・実線矢印)がみられた。C : 頭部CT (2016年2月)。右後頭葉で楕円形の高吸収を呈する出血巣(点線楕円囲み)を認め、左被殻では小円形の低吸収所見(中抜き矢印)がみられ、ラクナ梗塞と考えられた。D : 頭部MRI(SWI) (2017年3月)。右側頭葉では、出血巣を示す低信号域は縮小していたが(中抜き矢頭)、右後頭葉では、小出血巣を認めた部位から脳内に進展・拡大した形状の出血巣(点線楕円囲み)を認めた。また右被殻では、CMBの新生・集簇(点線四角囲み・矢頭)を認め、対側の左被殻でも新生CMB(中抜き小矢頭)がみられた。E : 頭部CT(2018年9月)。右被殻では楕円形の淡い低吸収を呈する病巣(点線四角囲み・矢頭)がみられ、その周囲で浮腫状変化を認めた。また右被殻の後部外側域には、輪郭がやや不明瞭な小円形の淡い低吸収を呈する病巣(小矢頭)がみられた。F/G : MRI(T1/T2) (2018年9月)。右被殻の楕円形の病巣は、MRI(T1)で高信号(矢頭)、MRI(T2)でも高信号主体の像(矢頭)を呈し、亜急性期の出血病変が疑われ、被殻外側のスポット状の病巣は、MRI(T1)で低信号(小矢頭)、MRI(T2)では高信号(小矢頭)の像を呈し、ラクナ梗塞の所見と考えられた。H : MRI(SWI) (2018年9月)。右被殻の楕円形の明瞭な輪郭を呈する出血病変(点線四角囲み・矢頭)は、既存のCMB、あるいはその近傍から生じた出血病変と考えられた。また左視床のCMB(点線円形囲み・実線矢印)では、サイズの拡大を認め、左被殻では、新たなCMB(点線円形囲み・中抜き小矢頭)がみられた。さらにテント下では、左右の小脳半球と右橋底部でCMBの新生(図の提示なし)がみられた。I : CT(2020年12月)。左視床では、高吸収を呈する楕円形の出血病変を認めた(点線円形囲み・実線矢印)。また脳室拡大や前頭・側頭葉を中心とするびまん性脳萎縮の進行を認めた。J : MRI(SWI) (2021年8月)。左視床内では、円形CMBから拡大した楕円形(点線円形囲み・実線矢印)へとサイズ・形状の変化がみられ、CMB由来の出血病変が考えられた。また、左被殻で複数のCMB新生(点線円形囲み・中抜き小矢頭)を認め、右視床(点線四角囲み・点線矢印)でも、円形のCMBの新生がみられた。さらに左前頭葉、左側頭葉領域でも新生CMBを認めた。CMB : cerebral microbleed(脳微小出血)、3T-MRI : 3 Tesla MRI, MRI(SWI) : MRI(susceptibility-weighted imaging), MRI(T1) : MRI(T1 weighted image), MRI(T2) : MRI(T2 weighed image)。

活動作(activities of daily living : ADL)は保たれ、退院後一人暮らしを続けた。同院外来で高血圧症、脂質異常症、糖尿病の内服治療を受けたが、病気への無関心さや食生活・服薬の乱れもあり血

圧や血糖値などは不安定な状態が続いた。2016年2月、左眼球偏倚を伴う全身痙攣発作と右後頭葉の出血を認め(図1-C, 表1)、以後抗てんかん薬(antiepileptic drug : AED)carbamazepine

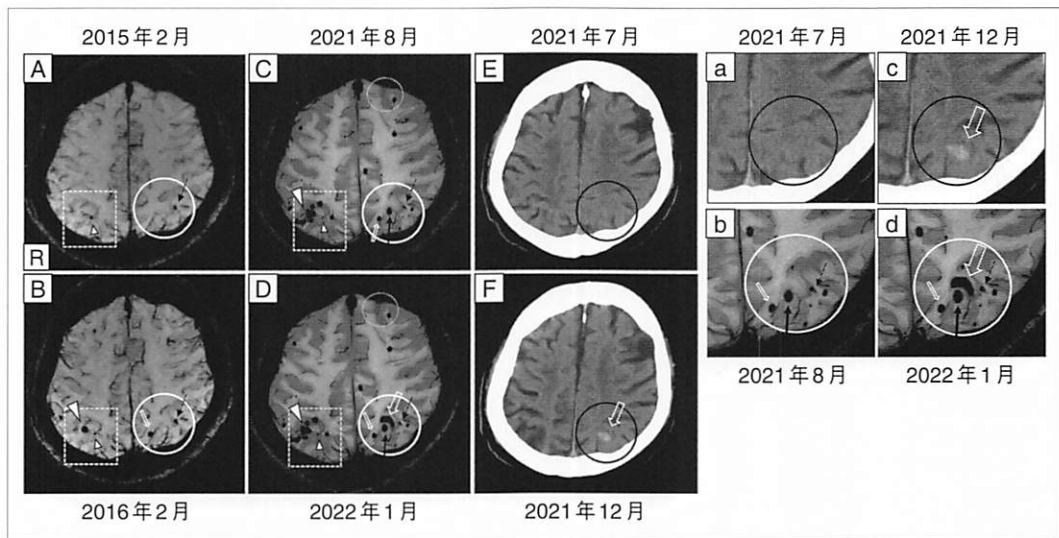


図2 頭部3T-MRI(SWI)と頭部CT画像：脳微小出血と脳葉型出血の関連(2)

A~D: MRI(SWI), E, F: CT, a, c: CT, b, d: MRI(SWI). A(2015年2月): 右の頭頂後頭葉の境界領域で、小円形のCMB(点状四角囲み・小矢頭)、左頭頂後頭葉領域で円形CMB(実線円形囲み・点線矢印)を認めた。B(2016年2月): 両側の頭頂後頭葉領域(点線四角囲み・実線円形囲み)に、それぞれ1つずつ新たなCMB(右: 矢頭、左: 中抜き小矢印)がみられ、左右とも既存のCMBより大きな円形を呈していた。また左の既存のCMBは円形から楕円・扁平化の形状(実線円形囲み・点線矢印)へ変化がみられた。C(2021年8月): 前回のMRI撮像(B)から約5年半が経過し、その間に両側の脳半球内で多数のCMB新生がみられ、特に両側頭頂後頭葉領域(点線四角囲み・実線円形囲み)でCMBの集簇を認めた。右後頭葉の既存のCMB(矢頭)の近傍では、さまざまなサイズのCMBが重畳するように出現し、左後頭葉では最も大きな既存の楕円形CMB(実線矢印)の周囲にCMBが散在していた。左前頭葉(点線円形囲み)では、向かい合う皮質の表層で線状の低信号を呈するcSSの所見がみられた。D(2022年1月): 両側半球にみられるCMBの分布パターンや、左前頭葉のcSS(点線円形囲み)の形状は、約6カ月前(C)の所見と比べ変化はなかったが、CMBの集簇を認めた左頭頂後頭葉領域(実線円形囲み)の後頭葉皮質下白質内で、明確な輪郭を呈する低信号(中抜き矢印)を認め、新たな出血巣と考えられた。E(2021年7月)・F(2021年12月): Eの左頭頂後頭葉領域内(実線円形囲み)ではみられないが、F(発症直後のCT)では楕円形の高吸収域を認め(中抜き矢印)、周囲との境界がやや不明瞭であるが、後頭葉皮質下白質に限局した出血所見と考えられた。a(2021年7月)は、左後頭葉での出血の約5カ月前、c(2021年12月)は、出血直後に施行されたCT拡大像(実線円形囲み)で、出血巣とその周囲の浮腫状変化(中抜き矢印)がみられた。b(2021年8月)は出血前に施行され、d(2022年1月)はCTで出血を認めた31日後に施行されたMRI(SWI)の拡大像で、低信号を呈する出血巣は、左後頭葉皮質下白質内に限局し、既存CMBとの病巣のつながりはみられない(実線円形囲み)。出血巣周囲のCMBの分布パターンは出血の前(b)・後(d)で変化はみられないが、出血巣(中抜き矢印)近傍にある楕円形CMB(実線円形囲み・実線矢印)は、出血前よりサイズの軽度の拡大を認めた。cSS: cerebral superficial siderosis(脳表ヘモジデリン)。

(CBZ: 300 mg/日)が追加された(表1)。2017年3月と11月にも発作があり、3月の脳波検査でてんかん性異常波は認めなかったが、MRI(SWI)では右被殻にCMB新生がみられ(図1-D)、CBZが増量(400 mg/日)された。11月の脳画像で新たな所見はなく、AEDのみ調整され、CBZ減量(200 mg/日)とperampanel(PER: 6 mg/日)が追加された。2018年9月には左眼球偏倚を伴う左半身の痙攣から全身痙攣、重積発作に至り、発作消失後には左上下肢の脱力を認めた。CTでは右被殻に楕円形の淡い低吸収を示す病巣とそ

の近傍ではラクナ梗塞の所見を認め(図1-E)、楕円形所見はMRIのT1・T2強調画像で高信号を呈し、SWIでは楕円形で明瞭な輪郭を呈する低信号病変として描出され、亜急性期の出血病変と判断された(図1-F~H, 表1)。左半身の脱力は一過性であり、Todd麻痺と考えられた。同年10月と翌2019年3月にも同様の発作がみられたが、新たな出血所見はなかった。以後PERが増量(8 mg/日)されるが同年6月にも同様の発作があり、CTで右後頭葉に小出血巣(提示なし)を認めた。2019年12月よりADLの低下から介護

表1 脳画像所見と臨床経過(脳卒中・発作症状・認知機能障害)のまとめ

脳卒中発作・発症時期/ 画像(年・月)	2015年2月(推定)/ CT・MRI	2016年2月/ CT・MRI	2017年3月/ CT	2017年11月/ MRI	2018年9月(推定)/ CT・MRI
脳出血/脳梗塞 (回数)	脳出血(初回)	脳出血(2回目)	(-)	(-)	脳出血(3回目)/ ラクナ梗塞
脳卒中所見	右側頭葉出血 (亜急性期)	右後頭葉出血	N/A	N/A	右被殻出血 (亜急性期)
特徴的CMB所見	左視床のCMB	右後頭葉CMB 増加	右被殻CMB 新生	N/A	左視床CMB拡大・ 左被殻CMB新生
図1, 2(表示記号)	図1-A, B	図1-C, D	図1-D	N/A	図1-E~H
脳卒中後発作(有無)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)
脳卒中と発作出現の 期間(推定)	N/A	0日	12カ月	22カ月	(発症1週間以降)
early seizure/ late seizure(回数)	N/A	ES(初回)	LS(初回)	LS(2回目)	LS(3回目)
てんかん病型分類	N/A	ASS	焦点てんかん	焦点てんかん	焦点てんかん
provoked/ unprovoked	N/A	provoked	unprovoked	unprovoked	unprovoked
発作型	N/A	FBTCS	FIAS	FIAMS	FBTCS
発作症状	N/A	意識消失 全身痙攣 左眼球偏倚	意識障害	意識消失 左上肢痙攣 左眼球偏倚	意識消失・ 左半身痙攣 全身痙攣発作・ てんかん重積 (左Todd麻痺)
(発作後症状)					
脳波所見	N/A	N/A	7~8 Hzの徐波 棘・鋭波なし	N/A	N/A
抗てんかん薬 (mg/day)	N/A	CBZ 300 mg	CBZ 400 mg	CBZ 200 mg PER 6 mg	CBZ 200 mg PER 6 mg
MMSE(点)(施行時)	20/30(脳出血後)				
特徴的認知機能障害	注意・遂行機能 障害				
Barthel Index(点)	100/100				

(-): なし, (+): あり, N/A: not applicable, CMB: cerebral microbleed, ES: early seizure, LS: late seizure, ASS: acute symptomatic seizure(急性症候性発作), provoked/unprovoked: 誘発性発作/非誘発性発作, FBTCS: focal to bilateral tonic-clonic seizure(焦点起始両側強直間代発作), FIAS: focal impaired awareness seizure(焦点起始意識減損発作), FIAMS: focal impaired awareness motor seizure(焦点起始意識減損運動発作), CBZ: carbamazepine, PER: perampanel, MMSE: Mini-Mental State Examination.

施設に入所し、当初施設内の生活は自立していた。2020年12月上旬、発作はみられなかったが施設内で急な歩行状態の悪化を認め、A病院のCTで左視床の出血が同定された(図1-I, 表1)。その後、歩行状態は回復し施設で療養を続けていたが、2021年3月から情緒の易変性や衝動性が強まり、同年7月上旬当院精神科を受診した。MMSEは14点で返答に時間を要し、思考過程の遅延や発語スピードの低下も認めた。神経学的所見では麻痺・病的反射はなかったが、寡動を主とするParkinson症状がみられた。情緒障害については、左視床出血の約3カ月後からしだいに悪化しており、出血との関連も疑われた。8月上旬

のMRI(SWI)では、左視床出血は当初CMBがみられた部位に一致し、CMB起因の出血が疑われ、またそのCMBは出血前、拡大所見を呈していた(図1-H, J, 表1)。治療は情緒の安定化のため、aripiprazole(3 mg)錠を1日2回で開始し、その後1日最大4回(12 mg/日)まで増量とした。治療後、徐々に易怒性は軽減したが、しだいに発動性の低下と運動機能の悪化を呈し、車椅子での移動となる。同年12月上旬、ベッドから転落し当院を受診した際、CTで外傷性変化はなかったが右後頭葉で脳出血を認め、後のMRIでCMB集簇域での出血が確認された(図2-A~F, a~d, 表1)。その後出血は消退し、再び施設で

2018年10月/CT	2019年3月/CT	2019年6月/CT	2020年12月/CT (2021年8月/MRI)	2021年12月/CT (2022年1月/MRI)
(-)	(-)	脳出血(4回目)	脳出血(5回目)	脳出血(6回目)
N/A	N/A	右後頭葉出血	左視床出血	左後頭葉出血
N/A	N/A	N/A	右視床CMB新生	左後頭葉CMB増加・ 集簇
N/A	N/A	N/A	図1-I, J	図2-A~F, a~d
(+) (発症1カ月以降)	(+) (発症6カ月以降)	(+) 0日	(-) N/A	(-) N/A
LS(4回目)	LS(5回目)	ES(2回目)	N/A	N/A
焦点てんかん unprovoked	焦点てんかん unprovoked	ASS provoked	N/A N/A	N/A N/A
FIAMS 意識障害・消失 左眼球偏倚・ 左上肢痙攣	FIAMS 意識消失・左痙攣発作 左眼球偏倚	FIAMS 意識消失・左半身痙攣 左眼球偏倚 全身痙攣・ てんかん重積	N/A N/A	N/A N/A
(左Todd麻痺) N/A	(左Todd麻痺) N/A	N/A	N/A	6 Hzのθ波主体 棘・鋭波なし
CBZ 200 mg PER 6 mg	CBZ 200 mg PER 8 mg	CBZ 200 mg PER 8 mg	CBZ 200 mg PER 8 mg	CBZ 200 mg PER 8 mg
				14/30(脳出血前) 思考過程・言語再生 過程の遅延 40/100

療養を継続している。

考 察

脳内小血管系とは、皮質枝・穿通枝系血管が脳実質内で分枝を重ね小径化した脈管ネットワークで、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持ち、神経・血管ユニットとして重要な役割を果たしている¹⁷⁾。小血管系の障害は、MRIでlacune, WMHやcSS, CMBなどの画像所見として描出が可能で³⁾、CMBは血管壁に漏出したヘモグロビンを反映し、T2*やSWIで円形や楕円形の明確な輪郭を持つ像を成し、直径約2~5 mm(最大10 mm)の大きさを呈する¹³⁾。

CSVDの原因は多元的であるが²⁾、アミロイドβ蛋白(Aβ)の血管壁への蓄積を主因とする脳アミロイド血管症(cerebral amyloid angiopathy :

CAA)と非アミロイド系の血管障害因子(高血圧、糖尿病など)による高血圧性細動脈硬化症(hypertensive small vessel disease : HSVD)の大きく2つに分類される⁸⁾。皮髄領域の血管病変を主とするCAAに対しHSVDは脳深部・テント下の病変が中心であるが、高血圧などの血管リスク因子の影響を受ける一群において、脳葉、深部の両領域にCMB・脳出血がみられる症例も少なくないとして、それを混合型と分類する報告がある⁸⁾。本例も血管リスク因子を有し、CMB・脳出血がともに脳葉と深部の両領域でみられており、混合型に属するCSVDの可能性が高い。

本例で繰り返し認めた脳卒中とてんかん発作は、ともにCSVD・CMBとの関連性が指摘されている。脳卒中においては、脳梗塞後の患者で34%、脳出血を認めた患者の60%で既存のCMBを認めたとの報告や、脳葉CMBは脳出血のり

スクが高いとの指摘がある²⁾。さらにCMBの増加は加齢、高血圧やAβの蓄積よりも、既存のCMBが最も強い関連因子とされる⁹⁾。本例は初回脳出血時に脳葉CMBを多数認め、すでにハイリスクの状態にあったと思われる。またCMBの形状では、CMBの縮小化にて、局所の鉄の濃度上昇と酸化ストレスの増加が起こるとの指摘がある¹⁰⁾。CMBの形状は脳断面のバイアスを考慮すべきであるが¹⁰⁾、本例の左視床に出現したCMBは、出血前の画像で拡大を呈し、左後頭葉では出血時、近傍のCMBで拡大を認めた。CMBの分布では、右被殻の出血はCMBの集簇する領域に認めたが、その近傍の被殻外側域ではラクナ梗塞がみられており、近接する脈管レベルで、出血性と虚血性の異なる変化が進行していた可能性がある。また、左後頭葉の出血は、集簇したCMBの近傍で生じた可能性が高く、CMB周囲の小血管系でも、元来の脈管が持つ血流環境の維持機能に⁵⁾、変化や障害が起きている恐れがある。CMBは個数や出現部位に加え、形状変化やCMBの集簇化なども、脳出血の発症リスクに関与する可能性がある。CSVDの治療は、抗血栓薬や抗凝固薬は出血を助長するとの報告が多く、降圧療法では、収縮期120 mmHg以下が推奨されているが¹¹⁾、CSVDでは、両側性に脳循環自動調整能は障害され、脳血流の障害も考慮した血压管理が重要との意見もある¹²⁾。本症例のCSVD病変も両側性で、右被殻出血や左視床出血時に、その対側でCMBの新生・増加を認めている。現時点では、CSVDの治療薬として、抗血小板凝集作用と血管内皮の機能改善作用を有するcilostazolに関心が向けられている¹¹⁾。

CSVDのてんかん発作については、脳卒中に関連する発作は平均7%とされ¹³⁾、中大脳動脈領域での脳卒中病変が、発作の出現頻度が高いとされている⁴⁾。脳出血後の発作の原因として、急性期は漏出した血球成分による皮質への刺激、慢性期ではグリオーシスやヘモジデリンの沈着による病巣形成などが示唆されている¹³⁾。発作は、発症から1週間以内に出現する早期発作(early seizure : ES)と、それ以降に出現する晩期発作(late seizure : LS)の2つに分類され¹⁴⁾、本例の7回の発作は2回のESと5回のLSに分類され

る。ESは脳卒中中の急性期に生じる脳機能の統制・恒常性の障害による誘発性発作で、急性症候性発作として、てんかんと区別される⁴⁾。2014年、Fisherらは「てんかんは2回の非誘発性発作が24時間以上の間隔でみられる場合や、1回の非誘発性発作でも10年以上の長期間再発リスクが存在する場合」と定義しており、本例の初回LSを非誘発性発作と考え、5回のLSはすべててんかんによる発作との判断も可能である。その一方、ESのてんかんへの移行は2~3割とされ、ESとLS、LSとてんかんと分類・関係性は、いまだ明確な結論が得られていない¹³⁾。またCMBとてんかんでは、3個以上の脳葉CMBを伴うLSが重篤な機能低下をきたすとの指摘がある¹⁴⁾。CSVDの発作は、一過性脳虚血性発作の場合や非痙攣性発作も考えられ⁴⁾、脳波によりてんかん性放電を捉えることが鑑別上重要である。しかし発作中の記録は難しく、脳卒中後のてんかん性異常波の検出は7~8%と低く⁴⁾、また高齢者は低振幅・徐波が主体で異常波の判読が難しい。脳波はてんかんの診断に必須ではないが、検出率を上げるため持続性脳波モニタリングも検討すべきであろう。本例の発作は臨床症状や画像所見から、右半球を起始とする焦点てんかん発作で、全身痙攣は右半球での過剰興奮が左半球に進展して生じた、焦点起始両側強直間代発作と判断した。焦点起始発作ではCBZが第1選択とされることが多いが、高齢者では、認容性・相互作用や認知機能低下などを考慮し、新規AEDのlamotrigine、levetiracetamや⁴⁾、認知機能に影響のない第3世代のPER¹⁵⁾がファーストラインとされる。一方、急性症候性発作のAED治療については確立されておらず、投与期間も限定すべきとされる⁶⁾。本例は最終発作から3年以上が経過しているが、既存CMBも多いためAED調整には注意が必要である。

CMBと認知機能障害において、疫学的調査のRotterdam Studyがあり⁵⁾、脳の領域に関係なく5個以上のCMBを認めた群で認知機能低下を示し、脳葉CMBと遂行機能・処理速度の低下、深部・テント下のCMBでは運動速度の低下との関連性が報告されている。本例も、当初は注意・遂行機能障害を呈し、緩徐進行性の認知機能低

下を認め、運動機能も寡動を主に認知機能と連動し悪化した。

CSVDの精神症状は、幻覚・妄想、脱抑制、うつ、アパシーなど多様である¹⁾¹⁶⁾。通常、脳卒中後うつが多いが、CSVDではアパシーが約16%とうつ単独(約13%)よりきわめて頻度が高く¹⁶⁾、当初の本例での病気や生活状況への無関心さは、アパシー由来とも考えられる。視床は辺縁系ループに含まれ、アパシーや出血後の情緒障害、発動性の低下を一連の精神症状として捉えるなら、左視床でのCMBの出現から出血後の血管病変による連続的な関与も考えられ、精神症状もCMBと強いつながりを持つ可能性がある。

ま と め

CSVDは本例のように長期の経過を辿り、脳出血、てんかん発作、認知機能障害、精神症状などの多彩な症状を伴う可能性があり、CSVDの症状と関連の深いCMB所見は、早期の症状把握や適切な対応・治療に有効なバイオマーカーと思われる。

利益相反：なし。

文 献

- 1) Li Q, Yang Y, Reis C, et al. Cerebral small vessel disease. *Cell Transplant* 2018 ; 27 : 1711-22.
- 2) Litak J, Mazurek M, Kulesza B, et al. Cerebral small vessel disease. *Int J Mol Sci* 2020 ; 21 : doi : 10.3390/ijms21249729.
- 3) 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 : 822-38.
- 4) Galovic M, Ferreira-Atuesta C, Abaira L, et al. Seizures and epilepsy after stroke : Epidemiology, biomarkers and management. *Drugs Aging* 2021 ; 38 : 285-99.
- 5) Fisher M. Cerebral microbleeds and thrombolysis : Clinical consequences and mechanistic implications. *JAMA Neurol* 2016 ; 73 : 632-5.
- 6) Akoudad S, Wolters FJ, Viswanathan A, et al. Cerebral microbleeds are associated with cognitive decline and dementia : the Rotterdam Study. *JAMA Neurol* 2016 ; 73 : 934-44.
- 7) Ding J, Sigurdsson S, Jónsson PV, et al. Space and location of cerebral microbleeds, cognitive decline, and dementia in the community. *Neurology* 2017 ; 88 : 2089-97.
- 8) Pasi M, Charidimou A, Boulouis G, et al. Mixed-location cerebral hemorrhage/microbleeds : Underlying microangiopathy and recurrence risk. *Neurology* 2018 ; 90 : e119-26. doi : 10.1212/WNL.0000000000004797.
- 9) Graff-Radford J, Lesnick T, Rabinstein AA, et al. Cerebral microbleed incidence, relationship to amyloid burden The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 2019 ; 94 : e190-e9. doi : 10.1212/WNL.00000000000008735.
- 10) Daugherty AM, Raz N. Incident risk and progression of cerebral microbleeds in healthy adults : A multi-occasion longitudinal study. *Neurobiol Aging* 2017 ; 59 : 22-9.
- 11) Markus HS, Leeuw FE. Cerebral small vessel disease : Recent advances and future directions. *Int J Stroke* 2023 ; 18 : 4-14.
- 12) Liu Z, Ma H, Guo ZN, et al. Impaired dynamic cerebral autoregulation is associated with the severity of neuroimaging features of cerebral small vessel disease. *CNS Neurosci Ther* 2022 ; 28 : 298-306.
- 13) Doria JW, Forgacs PB. Incidence, implications, and management of seizures following ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2019 ; 19 : 37.
- 14) Rossi C, De Herdt V, Dequatre-Ponchelle N, et al. Incidence and predictors of late seizures in intracerebral hemorrhages. *Stroke* 2013 ; 44 : 1723-5.
- 15) Meador KJ, Yang H, Piña-Garza JE, et al. Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures : A randomized trial. *Epilepsia* 2016 ; 57 : 243-51.
- 16) Lohner V, Brookes RL, Hollocks MJ, et al. Apathy, but not depression, is associated with executive dysfunction in cerebral small vessel disease. *PLoS One* 2017 ; 12 : e.0176943.

<Abstract>

A case of cerebral small vessel disease with recurrent cerebral hemorrhages and epileptic seizures : A study of the disease based on cerebral microbleed finding.

by

Masahiro HAYASHI, M.D., Ph.D.,

*Katsuji KOBAYASHI, M.D., Ph.D. &

**Kotaro HIGASHI, M.D., Ph.D.

from

Department of Neurology and Psychiatry,
Sakuragaoka Hospital, Kanazawa, Ishikawa 920-3112,
Japan, *Department of Psychiatry, Awazu
Neuropsychiatric Sanatorium, Komatsu, Ishikawa,
Japan and **Department of Radiology, Asanogawa
General Hospital, Kanazawa, Ishikawa, Japan.

In this study, we reported a case of a male in his 60s with cerebral small vessel disease (CSVD), who presented with various clinical symptoms such as recurrent cerebral hemorrhages/epileptic seizures, cogni-

tive dysfunction, and psychiatric symptoms. In recent years, cerebral microbleed (CMB), cerebral superficial siderosis and perivascular space have attracted attention as new cerebrovascular lesions in CSVD, in addition to conventional lacune and cerebral white matter hyperintensity. CMBs, in particular, are depicted on susceptibility-weighted MRI as images showing clear circular or oval contours, allowing for their quantitative investigation. As a result, it has been recently pointed out that the appearance of a certain number of CMB in the brain is associated with clinical symptoms such as cerebral hemorrhages, epileptic seizures, and cognitive dysfunction. Furthermore, this case study revealed that not only changes in the number of CMB, but also changes in the shape of CMB and changes in the local pattern of accumulation may be associated with the appearance of cerebral hemorrhage. CSVD often has a long course, and cerebral hemorrhages may trigger epileptic seizures and cognitive decline. CMB is an effective biomarker for predicting and understanding CSVD symptoms, which may lead to appropriate treatment and management of CSVD.

*

*

*