

短報

脳葉・深部(混合型)脳卒中と多発性微小出血を認めた脳小血管病

脳小血管病による多彩な臨床症状と脳画像所見の検討：1 症例報告

林 眞弘 小林 克治

精 神 医 学

第64巻 第9号 別刷

2022年9月15日 発行

医学書院

脳葉・深部(混合型)脳卒中と 多発性微小出血を認めた脳小血管病

脳小血管病による多彩な臨床症状と脳画像所見の検討： 1 症例報告

林 眞弘¹⁾ 小林克治²⁾

抄録

今回、脳小血管病(cerebral small vessel disease: CSVD)による多彩な臨床症状を呈した60代男性症例を報告した。本例は繰り返す脳卒中と頻回なてんかん発作を呈し、次第に認知・運動機能障害や精神症状が顕著となった。近年CSVDの特徴的所見の1つである脳微小出血(cerebral microbleed: MB)は、一定数の出現と認知機能障害、脳卒中などの臨床症状との関連が指摘されている。本例は当初より多数のMBを認め、その後のMB拡大・増大と連動する形で脳卒中やてんかん発作を繰り返し血管性認知症に至った。MBはCSVDの症状・経過の把握・予見につながる重要なバイオマーカーと思われる。

KEY WORDS

脳小血管病(cerebral small vessel disease), 血管性認知症(vascular dementia), 脳卒中(stroke), てんかん発作(epileptic seizure), 脳微小出血(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、血管性認知症(vascular dementia: VaD)の原因として最も頻度が高く、その半数を占め、脳卒中(脳出血・脳梗塞)では20~30%で関連を認める^{1,2)}。CSVDの代表的血管病変として、ラクナ梗塞(lacunae)、大脳白質病変(white matter lesions: WML)に加え、近年の画像解析の進歩によって描出可能となった脳微小出血(cerebral microbleed: MB)、脳表ヘモジデリン症(cerebral superficial siderosis: cSS)などが挙げられる。MBはMRI T2*強調画

像(T2*)やMRI磁化率強調画像(susceptibility-weighted imaging: SWI)を用いることで、血管から漏出し蓄積したヘモジデリンを可視化し、明瞭な円形・楕円形の像として捉えることができる³⁾。MBのこの形状により定量的な検討も可能で、脳内の一定数以上のMBと認知機能障害、脳卒中との関連性などが示唆されている⁴⁻⁶⁾。

今回、脳葉型出血で発症し脳卒中を繰り返すとともに、頻回なてんかん発作も認め、認知・運動機能の障害や精神症状を呈した60代男性のCSVD症例を経験した。その臨床症状・経過と画像所見を中心にCSVDへの検討を加えるとともに、臨床症状とMBの

1) 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) 医療法人社団澄鈴会粟津神経サナトリウム精神科

関連性を中心に考察を加え報告する。

報告に際し本人・家族に説明し口頭による同意を得た。

症例提示

〈症例〉 60代前半 男性(右利き)

主訴 頭痛。

既往歴 頭部外傷なし。

家族歴 家系内の類症なし。

生活歴 飲酒・喫煙習慣なし。40代で離婚し以後独居生活。

合併症 高血圧症・糖尿病・脂質異常症。

病歴 30年以上大手自動車整備工場で大規模車の整備の仕事に従事し、40代で離婚後は、妻子と別居し一人暮らしの生活を送っていた。X-6年1月、間欠的な頭痛を認めるも市販の感冒薬で症状を抑えていた。同月下旬自家用車で追突事故を起こし外傷はなかったが、10日後にも同様の追突事故を起こす。同じ時期に作業のミスが多いとの現場からの指摘もあり、産業医の勧めで、X-6年2月上旬A病院脳神経外科を受診し、脳画像で右側頭葉の出血が判明し入院となる(図1①, 図2)。入院後出血巣の拡大はなく保存的治療で消退するも、この時点でSWIでは右後頭葉にもMBがみられ、さらに深部の左視床でもMBを認めた(図1②)。脳卒中発症まで長期間整備士として勤務できていたが、入院中担当医は、患者の反応や応答から病状への関心の薄さを感じていた。Mini-mental state examination(MMSE)でも主に注意・計算障害の項目で失点し、結果は20点で、返答時間の軽度の遅延もあった。遂行機能・注意障害が主体の認知機能障害と判断されたが、運動機能障害は認めず外泊中も自宅での生活動作(activities of daily living: ADL)に支障がなかったことから、3か月の入院を経て自宅退院となる。退院後患者は職場復帰を強く希望していたが、車の事故や脳卒中再燃の恐れもあるため、

会社から早期退職の勧告がありそれに従う形で自主退職となった。日常生活では家事・外出も支障なく行え、高血圧・糖尿病・脂質異常症の治療のためA病院外来で投薬治療も受けていたが、病状への関心の乏しさのためか、食事や服薬管理は不良で、血圧・血糖値は不安定な状態が続いた。X-5年2月には仲間とカラオケ中意識消失をきたしマイクを落とし倒れ込み、左眼球偏倚を伴う全身痙攣があり救急搬送となった。画像では前回MBを認めた右後頭葉で脳葉型出血がみられ(図1②③④)、その時点ですでに右被殻でMB新生もみられた(図1④)。4か月の入院中、寡動症状に対して理学療法を受け、抗てんかん薬(antiepileptic drug: AED)として carbamazepine (CBZ: 300 mg/日)が投与され、動作も改善し発作再燃もなく自宅退院となるが、X-4年3月、外出中意識消失から歩道に倒れ再度搬送された。CTで新たな所見はなく、脳波でもてんかん性異常波はなかったが、臨床症状と経過から脳卒中後てんかん(焦点てんかん)との判断にてCBZが増量(400 mg/日)された。同年11月には自宅前で発作があり、隣の住人の連絡で救急搬送となる。この際も左眼球偏倚を伴う左上肢の痙攣・意識消失があり、画像で脳出血・梗塞所見はなかったが右被殻でMB増加(図1⑤)を認めた。入院中にAEDの調整が行われ、CBZ減量(200 mg/日)と perampanel (PER: 6 mg/日)の追加が行われた。X-3年9月には会食中椅子から崩れ落ち、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、その際 diazepam (10 mg)の注射剤投与で発作は消失した。受診後のCTでは右被殻に楕円形で等吸収からやや低吸収を示す病巣と、ラクナ梗塞と思われる点状の低吸収巣を認め(図1⑥-A.), 右被殻の虚血性変化が疑われた。しかし翌日のMRIでは、楕円形の病巣はT1, T2では主に高信号を呈し、SWIではMBの集簇領域に位置す

る境界明瞭な病変として描出されていた(図1⑥-B, C, ⑦)。画像所見からは亜急性期の出血性病変が考えられ、この病巣とてんかん発作との関連が疑われた。発作後には左上下肢の脱力・運動障害を認めたが、発症5日目までに症状は改善した。左Todd麻痺と考えられ入院6日目に自宅退院となる。以後も基本的ADLに支障はなかったが、手段的ADL(instrumental ADL: IADL)では、金銭面の管理が不十分で、友人との飲食・娯楽の機会や出費が次第に増し退職金の取り崩しも目立つようになる。同年10月には郵便局前を徘徊する不審な行動から警察への通報にて保護され、その際もうろう状態でパトカー内では意識消失、左眼球偏倚と左上肢の痙攣がみられ、A病院へ搬送された。CTで新たな所見はなく、発作後に再度認めた左上下肢のTodd麻痺も4日間の入院で改善し、自宅退院となった。X-2年3月には喫茶店で昼食中に発作をきたし、意識消失、左上下肢の痙攣出現後、再び左Todd麻痺がみられた。今回もCTで新たな所見はなかったが、発作が繰り返されるためPERの増量(8mg/日)後退院となった。同年6月には、夜間の繁華街で意識消失・左半身主体の痙攣発作・左眼球偏倚をきたし、通行人の通報からA病院に救急搬送となる。右後頭葉で小出血巣を認め(図1⑧)、この際も全身痙攣からてんかん重積にまで至った。以後1年以上、発作はなかったが、同年10月には自宅のローンの支払いの滞りから自己破産に至り、12月には生活の場を有料老人ホームに移した。入所時、無関心さや動作の緩慢さを認めたが、情緒・歩行はほぼ安定しており施設内のADLもほぼ自立していた。その後尿失禁や小刻み歩行、上肢振戦もあり、排泄や移動場面で一部介助が必要となった。入所後食事・服薬管理は安定し血圧・血糖値もコントロールされていたが、X-1年12月上旬、急な歩行状態・寡動の悪化が出現し、

症状悪化から3日目A病院を受診した際、CTにて左視床出血がみられた(図1⑨)。出血部位は以前から左視床に認め、拡大傾向にあったMB(図1②⑦⑩)の位置と一致していた。退院後も独立歩行は可能であったが、以前と比べ姿勢異常(前傾・左傾斜)やバランス障害が顕著になり、施設内の移動にも歩行器を用いるようになり、生活全般に介助や見守りを要する状態になった。X年3月からは次第に易怒性が強まり、同年7月上旬には他の入所者の言動に異常に反応し大声を張り上げ、暴力行為は認めないがスタッフへの反抗的な態度もあり、当院受診となった。主訴は月に数回の頭痛だけで感情表出が乏しかったが、精神面について尋ねると、「一度イライラすると抑えが効かず大声を出してしまう」と自身の状態を話した。認知面では見当識は保たれていたが、注意・計算、遂行機能障害が顕著で、近時記憶障害や構成失行も認め、MMSEは13点で返答にも時間を要し思考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・病的反射は認めず両上肢の姿勢時振戦も軽度であったが、寡動を伴い下肢主体の機能障害がみられた。てんかん発作は7回認めていたが、受診時の脳波で、てんかん性異常波は認めず、最終発作からも約2年が経過していた(表)。てんかん発作は脳卒中直後に2回、亜急性期に1回、間欠期には4回認め、発作は、左眼球偏倚と左側優位の痙攣から全身痙攣に至ることが多かった。左眼球偏倚は脳卒中間欠期だけでなく、(右テント上病変の)脳卒中直後や亜急性期にも同様に認め、いずれも右半球を起始とするてんかん発作が疑われた。精神症状では易怒性・脱抑制に対し、投薬は血管性リスク因子の悪化や転倒のリスクを考慮し、aripiprazole(3mg)錠を1日2回で開始しその後1日最大4回(12mg/日)まで増量とした。治療開始1か月後には易怒性は軽減し減量(6mg/日)を図るも、次

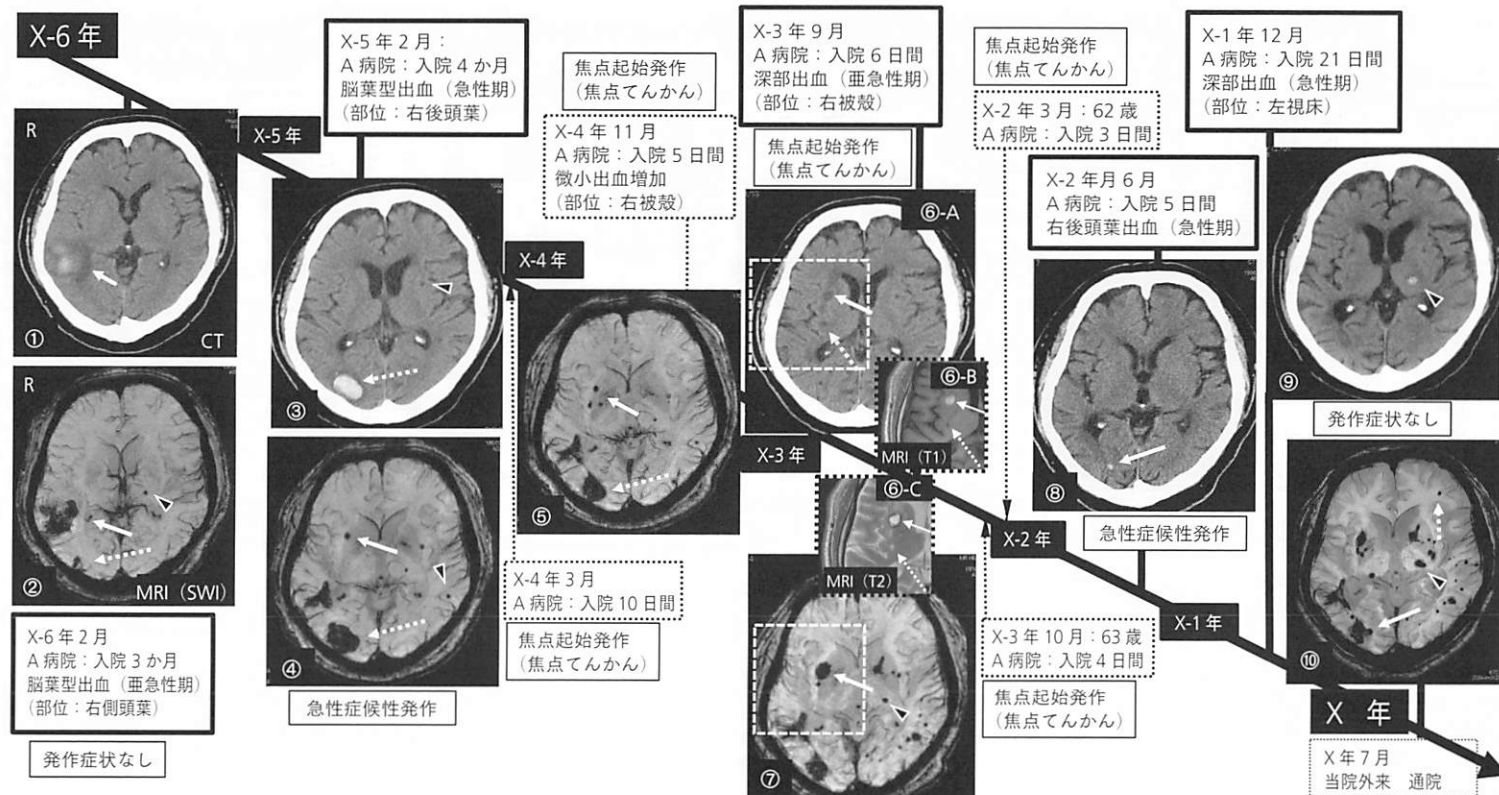


図 1 60 代前半 男性 経過図(1)―脳画像(頭部 CT・3T-MRI)所見と臨床症状(脳卒中・発作症状)―

画像所見 ① CT(X-6 年) : 右側頭葉出血と時間経過による出血巣の浮腫状変化(矢印)を認めた。CT では出血巣以外で明らかな脳血管性変化やアルツハイマー病関連の変化はみられなかった。② MRI (SWI) (X-6 年) : 右側頭葉の出血巣とその近傍の MB (実線矢印) と、① では描出されていない右後頭葉の MB (点線矢印) を認め、左視床には小円形の MB (矢頭) がみられた。③ CT(X-5 年) : 新たに右後頭葉で出血性病変(点線矢印)が出現し②で認めた MB の位置と一致していた。左被殻でスポット状の低吸収域(矢頭)を認め、ラクナ梗塞所見がみられた。④ MRI (SWI) (X-5 年) : ③と同様に右後頭葉で出血性病変を認め(点線矢印)、③では確認できないが、右側頭葉の陳旧性出血巣もみられた。また右被殻では MB の新生を認め(実線矢印)、左側頭葉(矢頭)や左基底核でも新たな MB の出現がみられた。⑤ MRI (SWI) (X-4 年) : 右後頭葉の陳旧性出血病変はやや縮小(点線矢印)していたが、右被殻では、④で認めた新生 MB の周囲にも新たな MB の出現・増加(実線矢印)がみられた。⑥-A (CT) (X-3 年) : 右被殻では、MB が集簇するエリアで楕円形の等吸収～やや低吸収を呈する病巣(実線矢印)と周囲で浮腫状変化を認めた。小円形の低吸収巣(点線矢印)も右被殻内にみられ、ラクナ梗塞の所見と考えられた(点線囲み)。⑥-B・C MRI (T1), (T2) : 右被殻の病巣は、MRI (T1), MRI (T2) とも高信号を呈し(実線矢印)、ラクナ梗塞巣(点線矢印)は、MRI (T1) で低信号、MRI (T2) では高信号を示した。⑦ MRI (SWI) (X-3 年) : 病巣は MB が集簇する部位に、境界明瞭な楕円形の像として描出されており(実線矢印)、右被殻の CT や他の MRI 所見を踏まえ、MB を原因とする亜急性の出血性病変と考えられた。一方、ラクナ梗塞は SWI では描出されない(点線囲み)。⑧ CT(X-2 年) : 右後頭葉で MB に類似する形状の小出血巣を認め(矢印)、その部位は、⑦で認めた右後頭葉の陳旧性出血病変の領域に一致していた。⑨ CT(X-1 年) : 左視床出血を認め(矢頭)、その病変は⑦でみられた視床 MB の(②で新生)位置と一致していた。また脳室拡大、脳溝開大やびまん性脳萎縮と側脳室前角周囲の白質病変、両側の被殻の陳旧性ラクナ梗塞なども認めた。⑩ MRI (SWI) (X 年) : ⑧でみられた右後頭葉の出血巣は、右後頭葉の陳旧性出血巣の外縁にある MB (実線矢印) の位置とほぼ一致した。左視床では円形であった MB は、出血後にさらに拡大し、楕円形の輪郭(矢頭)を呈していた。また左前頭葉で MB の新生(点線矢印)、左側頭葉領域でも新生 MB が散見され、MB の左大脳半球への進展がみられた。3T-MRI, 3 Tesla MRI ; MRI (SWI), MRI (susceptibility-weighted imaging) ; MB, cerebral microbleed

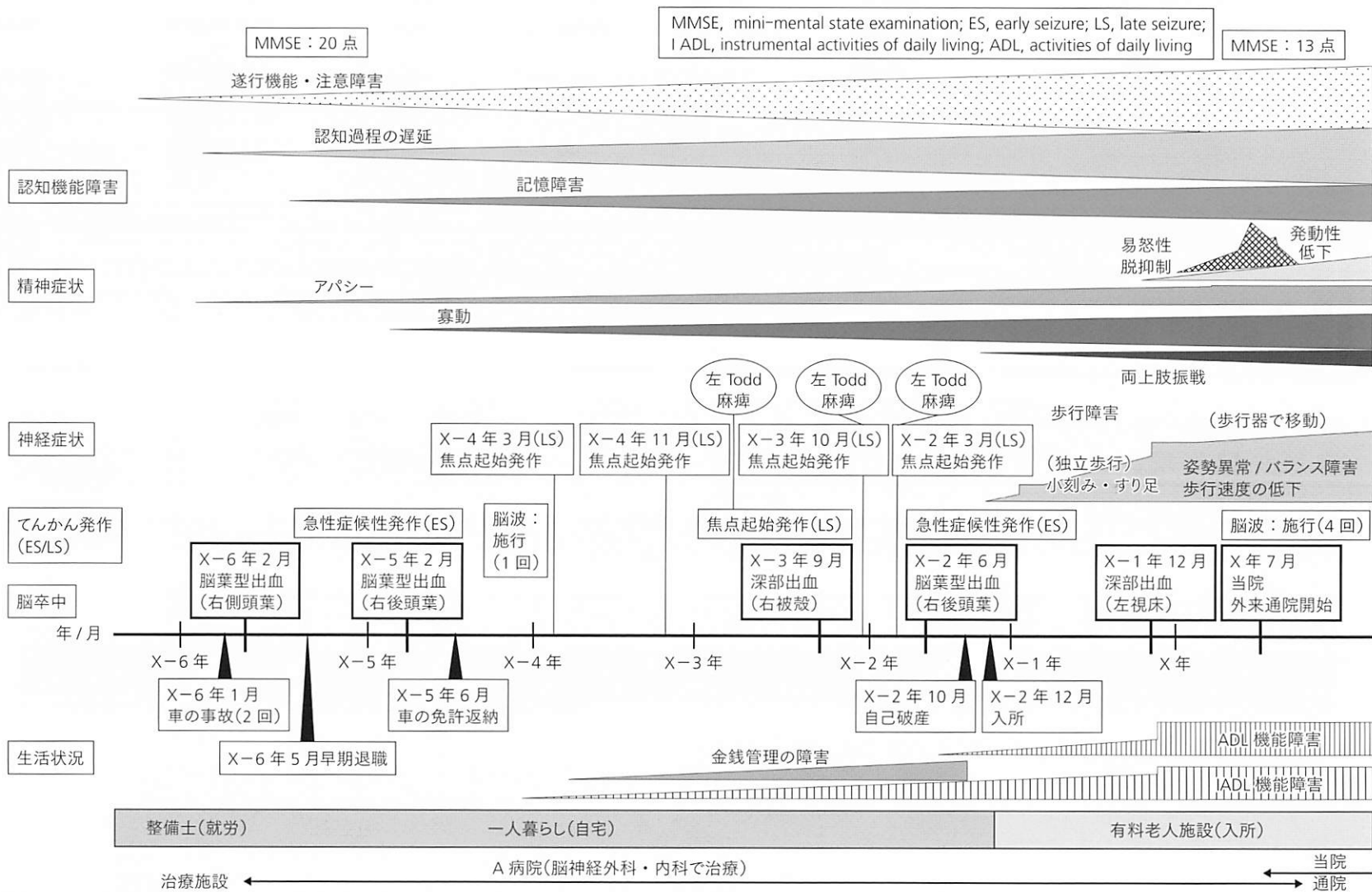


図 2 60 代前半 男性 経過図 (2) —臨床症状・経過のまとめ—

表 脳画像所見と臨床経過(脳卒中・発作症状)のまとめ—60 代前半 男性—

脳卒中・発作出現期 (入院期間/外来)	X-6 年 2 月 (3 か月)	X-5 年 2 月 (4 か月)	X-4 年 3 月 (10 日)	X-4 年 11 月 (5 日)	X-3 年 9 月 (6 日)	X-3 年 10 月 (4 日)	X-2 年 3 月 (3 日)	X-2 年 6 月 (5 日)	X-1 年 12 月 (21 日)	X 年 7 月 (当院外来)
脳出血/脳梗塞 (CT/MRI)	脳出血 (CT/MRI)	脳出血 (CT/MRI)	(-) (CT)	(-) (MRI)	脳出血 (CT/MRI)	(-) (CT)	(-) (CT)	脳出血 (CT/MRI)	脳出血 (CT)	(-) (CT/MRI)
脳卒中部位 所見	右側頭葉 脳葉型出血	右後頭葉 脳葉型出血	N/A	N/A	右被殻 深部出血	N/A	N/A	右後頭葉 脳葉型出血	左視床 脳出血	N/A
図 1 画像番号 (MB 所見)	①②	③④	N/A	⑤ (右被殻で MB 増加)	⑥⑦ (左視床 MB 拡大)	N/A	N/A	⑧	⑨	⑩ (広範囲に MB 分布)
脳卒中後発作(有無)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	N/A
脳卒中と発作出現 の期間(推定)	N/A	0 日	12 か月	22 か月	(発症 1 週間以降)	(発症 1 か月以降)	(発症 6 か月以降)	0 日	N/A	N/A
early seizure/late seizure	N/A	ES	LS	LS	LS	LS	LS	ES	N/A	N/A
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	焦点てんかん	焦点てんかん	ASS	N/A	N/A
provoked/unprovoked	N/A	provoked	unprovoked	unprovoked	unprovoked	unprovoked	unprovoked	provoked	N/A	N/A
発作型	N/A	FBTCS	FIAS	FIAMS	FBTCS	FIAMS	FIAMS	FIAMS	N/A	N/A
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)	意識障害・消失 左眼球偏倚・左上肢痙攣 左眼球偏倚	意識消失・左痙攣発作 左眼球偏倚	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
(発作後症状)										
脳波所見	NA	NA	7-8 Hz の徐波 棘・鋭波なし	NA	NA	NA	NA	NA	NA	6 Hz の θ 波主体 棘・鋭波なし
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	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

(-), なし; (+), あり; N/A, not applicable; NA, not available; MS, microbleed; ASS, acute symptomatic seizure(急性症候性発作)

ES, early seizure; LS, late seizure; 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

第に発動性の低下が目立つようになった。ADLのレベル低下も強くなっているが、施設でのサポートにて療養は行えている。

考察

脳内小血管系とは主に中大脳動脈、脳表の軟膜動脈から分岐し、脳深部・脳実質へ向かう血管ネットワークで、穿通細動脈から毛細血管、小静脈までの部位を示す^{1,2)}。この領域は微小循環を担い、血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) では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¹⁾。臨床レベルでこのエリアの可視化はできないが、脳血管病変からCSVDの病態、臨床像の把握は可能である。CSVDの画像所見として、lacunes, WMLやperivascular spaces, cSS, MBなどが挙げられるが⁷⁾、その中でもMBはT2*やSWIにて円形や楕円形の輪郭として明瞭に描出され、直径約2~5 mm(最大10 mm)の大きさを呈している。これは血管壁から漏出した血液成分で、壁周囲に蓄積した赤血球由来のヘモジデリンやマクロファージに貪食されたヘモジデリンの集積を捉えた像であり、BBBの透過性亢進による脳内環境の悪化や脳組織の障害など、小血管系の機能障害・構造的変化を示唆する所見と考えられる^{1,3)}。本例はCSVDの特徴的な画像所見を呈し、MBの増加や変化・進展と連動するような形で脳卒中とてんかん発作を繰り返し、認知機能・運動機能障害も次第に進行しCSVDによるVaDに至ったと考えられる。また治療を要した易怒性・脱抑制などの精神症状もMBとの関連が疑われ、多彩な臨床症状がCSVDにより生じた可能性が高い。

CSVDの原因は多元的であるが、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)と非アミロイド関連として血管障害の

リスク因子(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。皮質・皮髄領域の血管病変を主体とするCAAに対しHSVDは脳深部・テント下の病変が中心で、両者は異なる病理を有し、MBの出現部位はCAAで脳葉中心に認められるのに対し、HSVDでは深部やテント下でみられる傾向がある。CAAとHSVDはそれぞれ別の病態を有するが、互いの病理像に影響を与えることから、脳葉、深部の両領域でMBを呈するCAA/HSVDの混合型も少なくない。混合型はHSVDより脳実質の障害が重度で脳出血の出現頻度も高いとされている⁸⁾。本例は当初からMBが多く存在した右半球、特に側頭・後頭葉で脳葉型出血が起こり、時間の経過とともに脳深部でMBの増加・拡大が生じ被殻・視床での出血を認めた。このMBの分布パターンや脳卒中の経過からCAAの進行型も考えられるが、初回脳出血の時点で深部の左視床にすでにMBが出現しており、後の出血の原因となっている。脳葉出血が始まったが、その時点で脳葉・深部の両領域でMBが出現しており、臨床的に血管性リスク因子との関連も強く、本例は混合型に属するCSVDと思われた。

本例の臨床的特徴として、MBの増加・変化とともに反復した脳卒中とてんかん発作が挙げられる。脳出血では脳内MBがみられる場合、発症リスクは2倍となり、MBが10個以上出現する場合には、7~12倍まで上昇するとされる⁹⁾。さらにMBの増加は加齢やAβより、既存のMBが最も強いリスク因子であったとされ⁹⁾、MB自体がMB新生・増加の予測因子と考えられる。MBは成因から2種類に分けられており⁶⁾、小血管の直接の破綻によって生じる原発性MBは脳出血との結びつきが強く、一方虚血性状態を基盤として生じる2次性MBは脳梗塞との関連

が強いとされ、MBは脳出血だけではなく脳梗塞における予測因子と考えられている。本例では、MBの出現数が初回脳出血時に脳全体で10個以上を認め、すでにハイリスクの状態にあったと考えられる。実際脳出血が繰り返され、いずれもMBの存在部位やMB増加・拡大などの変化と関連していた。左視床の初発MBで拡大を認めた後、左視床出血に至ったことがSWIで確認され、MBが脳内出血と直接的な関連があることを支持する所見と思われた。また右被殻でMB新生から約2年後にMBの新生・増加が確認されており、既存のMBがMB新生・増加に関与することを示す所見と考えられる。さらにその10か月後、右被殻のMB集簇を呈した領域で出血があり、その近傍ではラクナ梗塞の所見もみられており、MBは脳出血、脳梗塞のいずれの病態とも関連が深いことを示唆している。

本例は経過中に7回のてんかん発作がみられている。脳卒中と関連するてんかん発作は平均7%とされ¹⁰⁾、脳梗塞による発作機序は、急性期では虚血・低酸素による神経細胞の脱分極閾値の低下とグルタミンの増加などが要因とされ、慢性期では皮質で生じるグリオーシスなどの非可逆的病変が焦点になると考えられている。一方脳出血は、急性期では漏出した血球成分による皮質への刺激などが起因とされ、慢性期にはグリオーシスやヘモジデリンの沈着などが病巣となる可能性が示唆されている¹⁰⁾。脳卒中後の発作はこのような背景病理も踏まえ、発症から1週間以内に出現する早期発作(early seizure: ES)と、それ以降にみられる晩期発作(late seizure: LS)の2つに分けられている¹¹⁾。この区分では本例はESが2回、LSは5回と考えられる。ESは脳卒中の急性期に生じる脳機能の統制・恒常性の障害などによる誘発性発作とされ、急性症候性発作としててんかんと区別されている¹⁰⁾。ま

た70~90%のESは発症から24時間以内に出現するとされ、本例のESも脳卒中とほぼ同時に出現している。Fisherらが2014年に臨床的定義として、「てんかんは2回以上の非誘発性発作が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」と提言しており、LSの1回目から非誘発性発作と判断することが可能であり、本例の5回すべてのLSをてんかん由来の発作と捉えることもできる。その一方、ESが、てんかん由来の発作へ移行する割合は2~3割とされ、ESとLSやLSとてんかんと分類・関係性については、未だ明確な結論が得られていない。てんかん発作とMBでは、LSと脳葉MBにおいて関連性が指摘されており、特に3個以上の脳葉MBを伴う場合、重篤な機能低下をきたすLSに移行する可能性が高いとされ¹²⁾、その機序としてMB周囲の神経細胞やアストロサイトで起こる一時的な機能低下などが示唆されている²⁾。さらにBiffiらはCSVDでみられる脳卒中後発作において、LSと異なるdelayed seizure(DS)という概念を提唱している¹¹⁾。脳卒中後にESがなく、1週間以上の後に出現する発作はLSと区別しDSとし、DSで反復する傾向があり、長期的には機能障害などを呈し、予後が不良であるとしている。さらにDSのリスクとして、脳出血時の血腫のサイズなどの急性期の所見ではなく、脳卒中時に存在していた脳葉型MBが独立した因子であるとし、特に2つ以上の脳葉でのMBの存在が強いリスク因子であるとしている。またCSVDと高齢者に合併するてんかんと関連性を指摘し、さらにDSがMBによる脳卒中の前駆期の発作である可能性を挙げている¹¹⁾。本例は5回の脳卒中を繰り返しており、どの脳卒中を起点とするかによってLSの判断も変わり、ESを伴わなかった右側頭葉出血の病巣周囲にMBを

複数認めており、後に起こった5回のLSが側頭葉の病変由来のDSである可能性も否定できない。また本例の発作症状では、左Todd麻痺やてんかん重積をきたすなど発作強度が次第に増しており、この要因としてMBの増加・進展も考えられる。脳卒中後てんかんにおいては未だ議論の余地があるが、慢性期発作がLS、DSのいずれであっても、本例はCSVDの病態が進行しており、今後発作の再燃に注意を要する。脳卒中後の発作は、出現時期や臨床症状だけでの判断が難しいことから、脳波によるてんかん性放電を捉えることが重要になる。脳波はてんかんの診断に必須ではないが、CSVDでは一過性脳虚血性発作やamyloid spells²⁾などの発作性症状を呈することや非痙攣性発作も少なくないことから¹³⁾、脳波による鑑別が有効である。しかしながら、発作中の記録が難しく、また発作期・発作間欠期とも脳卒中後のてんかん性異常波の検出は7~8%と低く¹³⁾、高齢者では、特徴的鋭波が目立たず低振幅で徐波が主体となり、異常波の判別が難しい。本例でも発作後に脳波が1度記録されているが、てんかん性異常波は認めていない。脳波は精神科領域では一般的な検査であり、繰り返し施行することや持続性脳波モニタリングなどで検出率を上げることが望まれる。本例は右半球を起始とする焦点てんかん発作で、全身痙攣は右半球を起点とする過剰興奮が左半球へと進展して生じた焦点起始両側強直間代発作と考えられる。脳卒中後発作への抗てんかん薬(AED)治療のガイドラインはなく、AEDの投与は2018年のてんかん診療ガイドラインを基本に行うことになる。本例のような焦点起始発作では、CBZが第1選択とされる場合が多いが、高齢者では認容性・相互作用や認知機能低下を含めた副作用を考慮し、新規AEDのlamotrigine、levetiracetamや¹³⁾、認知機能に影響を与えないとされる第3世代の

PER¹⁴⁾もファーストラインに位置づけられる。AEDは単剤投与が基本となるが、本例では3回目の発作後よりPERが追加されている。この2剤の相互作用としてCBZの代謝促進作用によるPERの血液中濃度の低下があり、PERの投与量の調整に注意が必要である。CBZによる治療は初回後頭葉出血の発作後に開始されているが、急性症候性発作へのAEDによる治療は確立されておらず、投与した際もその期間は数週から数か月と限定すべきとされている¹³⁾。本例は最終発作から2年以上が経過しており、AEDの減量や単剤化も検討すべき時期ではあるが、発作との関連が示唆されているMBが増加・進展しており、調整は慎重に行う必要がある。

MBと認知機能障害においては、疫学的調査によるRotterdam Studyがある⁴⁾。この調査では、45歳以上の一般住民約4,800人を対象に、およそ6年の経過でMRI・心理検査を用いた検討が行われている。結果15.3%の対象者でMBがみられ、その後の判定で、MBの数が脳領域に関係なく5個以上を認めた群において有意な認知機能低下を示す一方、MBが4個以下の群では有意な認知機能低下はなかったと報告されている。MBの分布との関連では、MBが脳葉に多発する場合に遂行機能・処理速度の低下と強い相関が示され、深部・テント下のMBは運動速度の低下との関連性を指摘している。また米国での65歳以上の約2,600人の一般住民を対象とした縦断的研究では、対象者の16.8%にMBを認め、MBを3個以上認めた群(2.2%)で全般的認知機能障害や処理速度、記憶での機能低下を認め、特に脳葉・深部の両領域にMBが出現した混合型群において、脳葉あるいは深部に限局する群より記憶障害、全般的認知機能低下との関連が強かったとしている⁵⁾。2つの調査の比較では、脳全体での一定数以上のMBの存在が認知機能障害と関

連する点では一致していたが、特定の MB 出現領域と認知機能の特定ドメインの障害では一定した傾向はみられなかった。CSVD の認知機能障害の特徴として遂行機能や処理速度の障害が挙げられることが多いが、最近では拡散テンソルトラクトグラフィー (diffusion tensor tractography : DTT) による神経ネットワークの状態の把握も可能となり、DTT による検索で、CSVD による神経ネットワークの障害と認知機能障害の関連が指摘されている⁷⁾。Rotterdam Study では戦略的部位での MB 出現と特定機能障害の関連を指摘する一方、出現部位と認知機能の特定ドメインの関連性を検討するよりも、脳内の MB の個数と認知機能との関連がより有益性の高い情報としている。本例でも当初の認知機能障害は遂行機能や注意の障害、思考過程の遅延が目立ったが、言語・記憶障害や神経・精神症状も含めいずれも緩徐に進行し、脳卒中やてんかん発作を繰り返しながらも、明確な特定ドメインの認知機能欠損や急な症状悪化を呈することはなかった。しかしながら、5 回目の脳卒中で戦略的部位とされる視床(左)の MB 破綻による出血が生じた後は、急な経過で認知・運動機能障害や ADL 障害、精神状態の悪化を認めている。CSVD の認知機能障害は、全般性の緩徐進行を呈する傾向があるが、戦略的部位や特定領域での MB の新生・増加は急な症状出現や悪化をきたす可能性があり、運動機能・精神症状の悪化も含め注意を要する。

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⁾。通常脳卒中後のうつは出現頻度が高いとされるが、CSVD では遂行機能障害や処理速度低下などの認知機能障害と関連性の強いアパシーが約 16% でみられ、うつ(約 13%)より頻度の高い症状とされている¹³⁾。本例もアパシーに由来すると考えられる病気への無関心さが当初か

らみられ、基本的 ADL は自立していたが遂行機能障害の影響とともに食事・服薬や生活の乱れにつながった可能性があり、その後問題となった金銭管理の障害との関連も疑われる。脳卒中を伴う CSVD の認知・生活機能評価は、基本的 ADL が保たれ運動機能障害を認めないケースでは、IADL の障害が低く判断される可能性が指摘されており¹⁶⁾、本例も類似した臨床特徴を呈しており、より早い段階での生活支援・管理などの介入が必要であったと思われる。また治療対象となった易怒性・脱抑制の精神症状は、左視床出血から約 3 か月後に出現し、その後増悪し投薬治療を要した。視床は辺縁系ループに含まれており、視床の MB が情緒の易変性や脱抑制との関連性を指摘する報告もある¹⁾。本例は左視床に存在した MB が出血原因となっているが、視床出血だけでなく、当初の視床 MB がアパシーなどの症状と関連していた可能性がある。またアパシーから情緒障害(易怒性・脱抑制)、さらにその後の発動性の低下までを一連の症状として捉えるなら、視床の病変が長期に関与していた可能性もある。これらの症状への精神科医療の介入は、薬物治療とともに訪問看護による生活支援や生活指導などを含めた非薬物療法も必要と思われる。

まとめ

CSVD は、VaD の原因の約半数を占め出現頻度の高い脳血管障害であり、小血管系の障害が脳内の広範囲にわたることもあり、本例のような多彩な症状をきたす場合も少なくない。CSVD の認知機能障害、精神症状においては、通常精神科診療でもその対応や治療を求められることが考えられ、十分な症状把握や症状予測など、CSVD 診療において MB が有効なバイオマーカーと思われる。

利益相反：なし。

- 1) Li Q, Yang Y, Reis C, et al : Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant* 27 : 1711-1722, 2018
- 2) Litak J, Mazurek M, Kulesza B, et al : Cerebral Small Vessel Disease. *Int J Mol Sci* 21 : doi : 10.3390/ijms21249729, 2020
- 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* 12 : 822-838, 2013
- 4) 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
- 5) 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
- 6) Fisher M : Cerebral Microbleeds and Thrombolysis : Clinical Consequences and Mechanistic Implications. *JAMA Neurol* 73 : 632-635, 2016
- 7) Lawrence AJ, Chung AW, Morris RG, et al : Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease. *Neurology* 83 : 304-311, 2014
- 8) Pasi M, Charidimou A, Boulouis G, et al : Mixed-location cerebral hemorrhage/microbleeds : Underlying microangiopathy and recurrence risk. *Neurology* 90 : e119-126, doi : 10.1212/WNL.0000000000004797, 2018
- 9) Graff-Radford J, Lesnick T, Rabinstein AA, et al : Cerebral microbleed incidence, relationship to amyloid burden The Mayo Clinic Study of Aging. *Neurology* 94 : e190-e199, doi : 10.1212/WNL.0000000000008735, 2019
- 10) Doria JW, Forgacs PB : Incidence, implications, and management of seizures following ischemic and hemorrhagic stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 19 : doi : 10.1007/s11910-019-0957-4, 2019
- 11) Biffi A, Rattani A, Anderson CD, et al : Delayed seizures after intracerebral haemorrhage. *BRAIN* 139 : 2694-2705, 2016
- 12) Rossi C, De Herdt V, Dequatre-Ponchelle N, et al : Incidence and Predictors of Late Seizures in Intracerebral Hemorrhages. *Stroke* 44 : 1723-1725, 2013
- 13) Galovic M, Ferreira-Atuesta c, Abaira L, et al : Seizures and Epilepsy After Stroke : Epidemiology, Biomarkers and Management. *Drugs Aging* 38 : 285-299, 2021
- 14) Meador KJ, Yang H, Piña-Garza JE, et al : Cognitive effects of adjunctive perampanel for partial-onset seizures : A randomized trial. *Epilepsia* 57 : 243-251, 2016
- 15) 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 : doi : 10.1371/journal.pone.0176943, 2017
- 16) Mok VCT, Wong A, Lam WWM, et al : Cognitive impairment and functional outcome after stroke associated with small vessel disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 : 560-566, 2004

Summary

Cerebral Small Vessel Disease with a Combination of Lobar and Deep (Mixed) Stroke and Multiple Cerebral Microbleeds, the Examination of the Varied Clinical Symptoms and the Brain Imaging Findings due to Cerebral Small Vessel Disease : a Case Report

Masahiro Hayashi¹⁾, Katsuji Kobayashi²⁾

We reported a case of a male in his 60s who exhibited various clinical symptoms due to cerebral small vessel disease (CSVD). The patient suffered from repeated strokes and frequent epileptic seizures, and gradually showed cognitive and motor dysfunction, as well as psychiatric symptoms. In recent years, there has been a correlation with the number of cerebral microbleed (MB) which is one of the characteristic of CSVD, and clinical symptoms such as cognitive dysfunction and stroke. In this case, multiple MBs were not only observed from the beginning, but also strokes and epileptic seizures were repeated in line with the subsequent changes in size and number of MB, leading to vascular dementia. MB might be an important biomarker that leads to the grasping and the prediction of clinical symptoms and course in CSVD.

Author Affiliations

- 1) Department of Neurology and Psychiatry, Sakuragaoka Hospital, Ishikawa, Japan
- 2) Department of Psychiatry, Awazu Neuropsychiatric Sanatorium

千葉一裕 監修

堀内圭輔 著

医学英語論文 手トリ足トリ いまさら聞けない論文の書きかた

齋藤 琢

このたび僭越ながら、『医学英語論文 手トリ足トリ いまさら聞けない論文の書きかた』（堀内圭輔先生 著）の書評を書く機会をいただいた。著者は慶大のご出身であり、慶大整形外科で活躍されたのち、現在は防衛医大と慶大の両方で後進の指導にあたっておられる。著者は留学先で ADAM17 など細胞外ドメインの切断プロテアーゼを研究し、帰国後も素晴らしい分子生物学研究をされていた。私はポストクの頃に骨格形成や関節疾患において Notch シグナルを扱っていたが、Notch と ADAM の関係が深いことから、著者から遺伝子改変マウスをご供与いただき、さまざまなご指導をいただきながら共同研究を進める幸運に恵まれた。整形外科で分子生物学をたしなむ人は非常に限られている。著者は私より4学年先輩であり、整形外科医でありながら分子生物学に精通し、精力的に研究を続けておられる姿は、所属する医局こそ違えど常に励みであった。

英語論文の執筆に関する本は数多出版されているが、本書は単なるハウツー本ではない。もちろん論文の構成に関して第III章で十分に説明されており、ここを読むだけでも論文とは何かが明確に理解でき、初めての人でも論文を書こうという気になるだろう。第II章の様式に関する知識も秀逸である。たかが様式と思う若手もいるかもしれないが、私も査読をしていて、優れた研究内容がよい加減な様式で叙述された例をみたことはない。第IV章では Figure の作成、画像データや Replication の考え方が記載されているが、誰もが抱く疑問を取り入れつつ、非常にわかりやすく記載されている。

一方で本書は論文の技術論にとどまらず、周辺の話題が多く盛り込まれている。第I章「論文を書く前に」では、冒頭に論文を書く意義が書かれており、

リサーチ・クエスションとは何かも述べられている。医師として何を大切にし、何を追及していくのかを読み手に考えさせる一方で、「英語論文を書けば、きっと日々の臨床とはひと味違った充足感が得られるはずです」と、若手が気軽に第一歩を踏み出せるような調べで統一されている。第V章は症例報告の勧めであり、ここにも著者の若手への愛が感じられる。

第VI、VII章では authorship, インパクトファクターや雑誌選びの問題点、査読の概念と現代の peer review にまつわる諸問題まで紹介されている。論文を書くということは科学のコミュニティに参画することであり、知っておくべき話題であろう。著者は最後の章で、英語力を養う意義と方法を簡単に紹介している。著者は3〜7歳の4年間をサンフランシスコで過ごし、キャリアの中でも2002年から3年半米国に留学している。著者は、日常会話にも困難を残す私とは次元の異なる高い英語力をお持ちであるが、今なお楽しみながら英語を鍛錬し続ける姿勢には頭が下がる。

「手トリ足トリ」とあるように、本書は論文執筆の初心者に向けて書かれているが、ある程度の数の論文を書いてきた私にとっても、正直とても読み応えある内容であり、引き込まれ、一気に読み終えてしまった。本書にもあるように論文執筆を「手トリ足トリ」教えてくれる人はいなかったため、私もこれまで実践の中で何とか論文を書いてきた。科学の手法に従って科学的に実験や研究を行ってきたが、基本的に雑な性格のため、論文執筆の手法まで系統立てて科学的に深めたことはなかった。著者は論文執筆に必要な要素を科学的に分析し、細部まで明確に解説しており、科学的精神にあふれる著者ならで