

脳卒中患者 2003 人における 3.0T MRI を用いた脳微小出血の検討

氏名 安部 鉄也

所属 山口大学大学院医学系研究科
システム統御医学系専攻 臨床神経学分野

令和元年12月

目次

要旨	3
研究の背景	3
方法	4
1. 患者の選択	
2. 脳卒中の分類	
3. 臨床的特徴	
4. MRI プロトコール	
5. CMBs の同定	
6. 統計解析	
7. 神経病理学	
結果	8
1. 脳卒中の分類	
2. 臨床的特徴	
3. CMBs の同定	
4. CMBs を有する患者と CMBs のない患者の臨床的特徴と危険因子に関する多変量解析	
5. CMBs を 5 個以上有する患者と CMBs 5 個未満の患者の臨床的特徴と危険因子に関する多変量解析	
6. 虚血性脳卒中の分析	
7. 各解剖学的領域における CMBs の数	
8. lobar CMBs、deep CMBs、diffuse CMBs における臨床的特徴および危険因子に関する多変量解析	
9. 神経病理学	
考察	23
結語	26
謝辞	27
参考文献	27

1. 要旨

【背景・目的】1.5T MRIと比較して、3.0T MRIは、脳微小出血（CMBs）の検出能に優れている。本研究は、3.0T MRIを用いて、脳卒中患者におけるCMBsの背景、危険因子、数と部位を調べた。

【方法】脳卒中発生から1週間以内に治療を受けた2,003人の患者の臨床的特徴、危険因子、CMBsの数と位置に関して多変量解析を行った。

【結果】CMBsは1,025人の患者に認められた。CMBsの数は計15,829個で虚血性脳卒中が9,410個、出血性脳卒中が6,419個であった。CMBsは、認知機能障害（ $p < 0.001$ 、OR = 1.514）、高血圧（ $p < 0.001$ 、OR = 3.145）、脳卒中の既往（ $p < 0.001$ 、OR = 1.782）、およびの出血性脳卒中（ $p < 0.001$ 、OR = 2.066）と関連していた。脳卒中発症前の抗血栓療法の有無はCMBsと関連していなかった。虚血性脳卒中では、small vessel occlusionで、出血性脳卒中の既往（ $p = 0.046$ ）、CMBsを有する患者数（ $p < 0.001$ ）、CMBsの総数（ $p < 0.001$ ）が多かった。

【結論】CMBsはsmall vessel occlusionで多く認め、特に高血圧が重要な要因であった。CMBsの発生を予防するためにも、適切な降圧療法が行った上で抗血栓療法を導入する必要がある。

2. 研究の背景

CMBsは、破綻した毛細血管からわずかな赤血球が血管外へ流出する現象で、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る。頭部MRI T2-weighted gradient echo (GRE) や、susceptibility-weighted images (SWI) で低信号域として描出される¹⁾。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おり、CMBsは、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。CMBsの原因は主に高血圧性細動脈症や脳アミロイド血管症である。神経疾患としては、高血圧性血管障害、脳卒中、アルツハイマー病、cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarction、白質脳症、および加齢により生じる²³⁾。

近年、3.0T MRIが臨床応用されるようになったが、1.5T MRIと比較すると、3.0T MRIは信号強度が2倍、感度が約4倍向上しており、短時間でより鮮明な画像を取得でき、CMBsの検出が容易になる⁴⁵⁾。3.0Tのみを使用したCMBsの臨床研究の報告は少なく、3.0T MRIのみを使用しCMBsの検討することで、従来言われている以上に病変を検出できるかもしれないため、本研究では、3.0T MRIのみを用いて、脳卒中患者の臨床的特徴や危険因子、CMBsの数や部位に関して多変量解析を行い、3.0T MRIで検出されたCMBsの病理学的検討を行った。

3. 方法

1. 患者の選択

本研究は公益財団法人脳血管研究所附属美原記念病院（群馬県伊勢崎市）でおこなった。本研究は、同院倫理委員会に承認された（承認コード:075-01、075-02）。2010年1月から2014年12月までに同院に入院した脳卒中患者を検討した。この期間中に入院した2,531人の脳卒中患者のうち、頭部MRI GRE画像を施行していた患者は2,003人であった。2,003人の臨床的特徴や危険因子、入院後1週間以内に行われたMRIでCMBsの数と部位を分析した。

2. 脳卒中の分類

Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) 分類に基づき⁶⁾、虚血性脳卒中は、MRIや頸動脈エコーを用いて、large artery atherosclerosis (LAA)、small vessel occlusion (SVO)、cardioembolism (CE)、other determined etiology、undetermined etiologyに分類した。CEの診断を下すために必要に応じて、心電図、ホルター心電図、または24時間心電図モニタリング、経胸壁・経食道心エコーを行った。血液検査で、血管炎や悪性腫瘍などの他の脳卒中の病因の有無の評価を行った。脳出血およびくも膜下出血は出血性脳卒中として定義した。脳出血は、さらに皮質下出血と非皮質下出血（基底核、視床、脳幹、小脳）に分類した。カルテ情報やMRI所見から脳卒中の既往の有無を判断した。

3. 臨床的特徴

診療記録、サマリー（いずれも電子カルテ）から、喫煙歴、飲酒歴、認知機能障害、高血圧、糖尿病（糖尿病治療薬の内服もしくは空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$ 、HbA1c $\geq 6.5\%$ 、随時血糖 $\geq 200\text{mg/dL}$ ）、高コレステロール血症（コレステロール治療薬の内服、総コレステロール $\geq 240\text{mg/dL}$ 、トリグリセリド $\geq 200\text{mg/dL}$ 、LDL $\geq 160\text{mg/dL}$ ）、肝機能障害（肝疾患の既往、慢性肝炎を含む肝疾患の治療歴、繰り返し測定したALTが常に30 IU/L以上）、入院時の抗血栓療法の有無（抗血小板薬、抗凝固薬）、脳卒中の既往（脳梗塞、脳出血、くも膜下出血）、心房細動の有無、冠動脈疾患の既往、入院期間に関するデータを抽出した。入院時に抗認知症薬を内服中もしくは亜急性期に施行し得たMini-Mental State Examinationで22点以下の患者を認知機

能障害ありと定義した。重症例で認知機能検査を施行できなかった患者は、認知機能なしとした。入院時に降圧薬を内服中もしくは入院後の繰り返しての血圧測定で収縮期血圧140/90 mmHgを越える患者を高血圧ありと定義した。入院時に糖尿病治療薬の内服中もしくは空腹時血糖 $\geq 126\text{mg/dL}$ 、HbA1c $\geq 6.5\%$ 、随時血糖 $\geq 200\text{mg/dL}$ のいずれかに該当する患者を糖尿病ありと定義した。入院時にコレステロール治療薬の内服中、総コレステロール $\geq 240\text{mg/dL}$ 、トリグリセリド $\geq 200\text{mg/dL}$ 、LDL $\geq 160\text{mg/dL}$ のいずれかに該当する患者を高コレステロール血症ありと定義した。肝疾患の既往、慢性肝炎を含む肝疾患の治療歴、繰り返し測定したALTが常に30 IU/L以上のいずれかに該当する患者を肝機能障害ありと定義した。抗血小板薬もしくは抗凝固薬を内服中の患者を入院時の抗血栓療法ありとした。

4. MRIプロトコール

全患者は3.0T Discovery MR750W device (General Electric Healthcare, USA) でMRIを受けた。対象となった症例は、T2WI (TR/TE=5,000/90)、FLAIR (TR/TE=10,000/80)、DWI (TR/TE= 70/3,300)、GRE (TR/TE= 500/15)、MRAを全例で施行されていた。

5. CMBsの同定

CMBsは、GREで低信号を呈する直径 5 mm以下のものと定義した。淡蒼球に認める左右対称性の小さな低信号は、石灰化または鉄沈着を反映している可能性があるため、本研究では除外した。GREで皮質に病変が同定された場合、CTやT2WIを用い、脳実質内の病変か脳表の血管かどうかを評価し、脳実質内の病変のみをCMBsとし

た。視床下部、視床、被殻、尾状核、内包、放線冠、中脳、橋、延髄、中小脳脚、小脳虫部、小脳半球、小脳歯状核、前頭葉、側頭葉、頭頂葉および後頭葉に分け、各領域のCMBsの数を数えた。さらに、視床下部、視床、基底核、脳幹、小脳のみCMBsを有する患者は「deep CMBs」、皮質・皮質下のみにCMBsを有する患者は「lobar CMBs」、deep・lobar両方の領域にCMBsを有する患者は「diffuse CMBs」と定義した。

全患者は、美原記念病院の脳神経科内科医や脳神経外科医によってCTやMRIを用い臨床診断された。その後、脳神経内科医（T.A.）がMRIを見直しCMBsの分析を行った。病変がCMBsとして識別するのが難しい場合、別の脳神経内科医（M.T.）と画像を議論し、CMBsであるかどうかを決定した。

6. 統計解析

The IBM SPSS Statistics 20 software program (IBM SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) を用いて下記の統計解析を行った。

- 1) CMBsを有する患者とCMBsのない患者の臨床的特徴と危険因子に関する多変量解析を行った。
- 2) 5個以上CMBsを認める場合、将来の脳出血のリスクになる可能性があるといわれており⁷⁾⁸⁾、CMBsを5個以上有する患者とCMBs5個未満の患者の2つのグループに分け、両群の臨床的特徴と危険因子に対して多変量解析を行った。
- 3) 虚血性脳卒中の3群間（LAA、SVO、CE）の臨床的特徴と危険因子に関して χ^2 検定とStudent's t検定を用い検討した。事後解析は、Tukey法を用いて行った。
- 4) 各解剖学的領域のCMBsの数を棒グラフ（100%積み上げ縦棒）にまとめた。虚血

性脳卒中（LAA、SVO、CE）、出血性脳卒中（皮質下出血、非皮質下出血、くも膜下出血）共に3種類に分けた。

5) lobar CMBs、deep CMBs、diffuse CMBsにおける臨床的特徴および危険因子に関して多変量解析を行った。

各統計解析でオッズ比（OR）と95%信頼区間を算出し、 $P < 0.05$ を統計的に有意とした。

7. 神経病理学

2,003人の患者のうち、16人の患者で病理解剖が行われていた。内訳は虚血性脳卒中9人（LAA 4、SVO 2、CE 3、other determined etiology 1）、出血性脳卒中7人（皮質下出血 3、非皮質下出血 2、くも膜下出血 2）であった。16人の患者のMRIと病理学的所見と比較するために、組織学的切片をMRIでCMBsを認める部位と同じ断片になるように作成した。切片はHEとベルリンブルー染色、アミロイド β (A β) (11-28) 免疫染色を行った。すべての剖検例は研究機関のブレインバンクに登録されており、研究に脳病理所見を検討することの承諾は取得されている。

5. 結果

1. 脳卒中の分類

2,003人の患者のうち、虚血性脳卒中は1,551人（77.4%）で、LAA 546人（35.2%）、SVO 490人（31.6%）、CE 365人（23.5%）、other determined etiology 94（6.1%）、undetermined etiology 56人（3.6%）であった。出血性脳卒中は452人（22.6%）で、脳出血は370人（81.9%）（皮質下出血 96人、非皮質下出血 274

人)、くも膜下出血は82人(18.1%)であった。

2. 臨床的特徴

全2,003人の患者の臨床的特徴と危険因子をTable 1にまとめた。年齢は、 71.8 ± 12.4 歳で、男性が1192人(60%)であった。飲酒歴は564人(28%)、喫煙歴は403人(20%)、認知機能障害は637人(32%)、高血圧は1340人(67%)、糖尿病は531人(27%)、高コレステロール血症は403人(20%)、肝機能障害は287人(14%)、入院時の抗血栓療法は543人(27%)、脳卒中の既往は539人(27%)、心房細動は403人(20%)、冠動脈疾患の既往は135人(7%)に認めた。2003人のうち452人(23%)が出血性脳卒中であった。入院期間は 12.6 ± 8.2 日であった。

3. CMBsの同定

CMBsは、プロトコールに従って厳密に識別され、1,025人(51.2%)、計15,264個のCMBsを同定した。虚血性脳卒中および出血性脳卒中におけるCMBsの数は9,410個および6,419個であった。CMBsの位置を図1に示す。各解剖学的領域のCMBsの数は視床下部33個(0.2%)、視床2,457個(16.1%)、被殻3,684個(24.1%)、尾状核57個(0.4%)、内包16個(0.1%)、放線冠77個(0.5%)、中脳106個(0.7%)、橋1,335個(8.7%)、延髄49個(0.3%)、中小脳脚17個(0.1%)、小脳虫部37個(0.2%)、小脳半球711個(4.7%)、小脳歯状核796個(5.2%)、前頭葉1,053個(6.9%)、側頭葉1,987個(13.0%)、頭頂葉973個(6.4%)、後頭葉1,876個(12.4%)であった。

4. CMBsを有する患者とCMBsのない患者の臨床的特徴と危険因子に関する多変量解析 (Table 1)

CMBsを有する患者は、CMBsのない患者よりも高齢であった。CMBsを有する患者の方が男性の割合が多く ($p = 0.022$, $OR = 1.017$)、認知機能障害 ($p < 0.001$, $OR = 1.514$)、高血圧 ($p < 0.001$, $OR = 3.145$)、脳卒中既往 ($p < 0.001$, $OR = 1.782$)を有し、出血性脳卒中 ($p < 0.001$, $OR = 2.066$) で多かった。対照的に、CMBsのない患者は、冠状動脈疾患 ($p < 0.001$, $OR = 0.050$)、心房細動 ($p < 0.001$, $OR = 0.654$) が多かった。

Table 1. Multivariate analysis of patients with and without cerebral microbleeds

Patients with CMBs were significantly older than those without CMBs. The incidence of males was greater in patients with CMBs than in those without ($p = 0.022$, $OR = 1.017$). Patients with CMBs showed significantly higher incidences of cognitive impairment ($p < 0.001$, $OR = 1.514$), hypertension ($p < 0.001$, $OR = 3.145$), previous history of stroke ($p < 0.001$, $OR = 1.782$), and presence of hemorrhagic stroke ($p < 0.001$, $OR = 2.066$). In contrast, patients with CMBs had a significantly lower incidence of coronary artery disease ($p < 0.001$, $OR = 0.050$), and atrial fibrillation ($p < 0.001$, $OR = 0.654$) than those without CMBs.

	Total (n = 2003)	CMBs + (n = 1025)	CMBs - (n = 978)	p Value	OR
Age (mean ± SD)	71.8 ± 12.4	73.3 ± 11.6	70.3 ± 13.0	<0.001	1.025
Male sex	1192 (60%)	612 (60%)	580 (59%)	0.022	1.017
Alcohol	564 (28%)	273 (27%)	291 (30%)	0.256	0.874
Smoking	403 (20%)	194 (19%)	209 (21%)	0.687	1.055
Cognitive Impairment	637 (32%)	387 (38%)	250 (26%)	<0.001	1.514
Hypertension	1340 (67%)	813 (79%)	527 (54%)	<0.001	3.145
Diabetes mellitus	531 (27%)	258 (25%)	273 (28%)	0.881	0.983
Hypercholesterolemia	403 (20%)	188 (18%)	215 (22%)	0.455	0.913
Liver dysfunction	287 (14%)	152 (15%)	135 (14%)	0.156	1.222
Antithrombotic medication before stroke	543 (27%)	233 (23%)	180 (18%)	0.646	1.073
Previous history of stroke	539 (27%)	273 (27%)	159 (16%)	<0.001	1.782
Atrial fibrillation	403 (20%)	168 (16%)	235 (24%)	0.001	0.654
Coronary artery disease	135 (7%)	60 (6%)	75 (8%)	0.050	0.673
Length of hospital stay (mean ± SD)	12.6 ± 8.2	12.5 ± 8.3	12.8 ± 8.0	0.063	0.988
Hemorrhagic stroke	452 (23%)	288 (28%)	164 (17%)	<0.001	2.066

OR: odds ratio, SD: standard deviation

5. CMBsを5個以上有する患者とCMBs 5個未満の患者の臨床的特徴と危険因子に関する多変量解析 (Table 2)

CMBsを5個以上有する患者は558人 (28%) で、5個未満の患者は1,445 (72%) であった。5個以上有する患者は高齢で、認知機能障害 ($p < 0.001$, OR = 1.793)、高血圧 ($p < 0.001$, OR = 5.487)、脳卒中の既往 ($p < 0.001$, OR = 2.166) を有し、出血性脳卒中 ($p < 0.001$, OR = 2.424) で多かったが、心房細動が少なかった ($p < 0.001$, OR = 0.567)。

Table 2. Multivariate analysis of patients with five or more cerebral microbleeds versus those with less than five cerebral microbleeds

There were 558 patients (28%) with ≥ 5 CMBs, and 1,445 (72%) with < 5 CMBs. Patients with ≥ 5 CMBs were older than those without CMBs. Compared with patients with < 5 CMBs, patients with ≥ 5 CMBs showed significantly higher incidences of cognitive impairment ($p < 0.001$, OR = 1.793), hypertension ($p < 0.001$, OR = 5.487), previous history of stroke ($p < 0.001$, OR = 2.166), and hemorrhagic stroke ($p < 0.001$, OR = 2.424). Patients with ≥ 5 CMBs had a lower incidence of atrial fibrillation ($p < 0.001$, OR = 0.567) than those with < 5 CMBs.

	CMBs \geq 5 (n = 558)	CMBs < 5 (n = 1445)	p Value	OR
Age (mean \pm SD)	73.7 \pm 11.3	71.1 \pm 12.8	<0.001	1.016
Male sex	330 (59%)	862 (60%)	0.130	1.208
Alcohol	148 (27%)	416 (29%)	0.541	0.920
Smoking	102 (18%)	301 (21%)	0.893	1.021
Cognitive Impairment	238 (43%)	399 (28%)	<0.001	1.793
Hypertension	496 (89%)	844 (58%)	<0.001	5.487
Diabetes mellitus	132 (24%)	399 (28%)	0.528	0.921
Hypercholesterolemia	106 (19%)	297 (21%)	0.496	1.100
Liver dysfunction	83 (15%)	204 (14%)	0.314	1.174
Antithrombotic medication before stroke	138 (25%)	275 (19%)	0.622	1.086
Previous history of stroke	175 (31%)	257 (18%)	<0.001	2.166
Atrial fibrillation	72 (13%)	331 (23%)	<0.001	0.567
Coronary artery disease	31 (6%)	104 (7%)	0.088	0.664
Length of hospital stay (mean \pm SD)	12.2 \pm 13.7	12.8 \pm 8.6	0.173	0.982
Hemorrhagic stroke	187 (34%)	265 (18%)	<0.001	2.424

OR: odds ratio, SD: standard deviation

6. 虚血性脳卒中の分析 (Table. 3)

LAAおよびSVOの患者と比較して、CE患者は高齢で ($p = 0.007$ 、 $p < 0.001$)、認知機能障害 ($p = 0.019$)、肝機能障害 ($p = 0.008$ 、 $p = 0.004$)、脳卒中発症前の抗血栓療法 ($p < 0.001$ 、 $p < 0.001$) および心房細動 ($p < 0.001$ 、 $p < 0.001$) が多かった。対照的に、LAAおよびSVOと比較して、CE患者は喫煙率が低く ($p = 0.003$ および $p = 0.003$)、高血圧 ($p < 0.001$ および $p < 0.001$)、糖尿病 ($p < 0.001$ および $p < 0.001$)、高コレステロール血症 ($p < 0.001$ および $p = 0.013$) が少なかった。CE患者は、出血性脳卒中の既往 ($p = 0.046$)、CMBsを有する患者数 ($p < 0.001$)、およびCMBsの数 ($p < 0.001$) がSVO患者と比較し少なかった。LAAおよびCEの患者と比較して、SVO患者は冠状動脈疾患 ($p = 0.006$ 、 $p < 0.001$) および入院期間 ($p < 0.001$ 、 $p < 0.001$) が少なかった。

Table 3. Analysis of the three different types of ischemic stroke

In comparison with patients with LAA and SVO, those with CE were older ($p = 0.007$ and $p < 0.001$) and showed significantly higher incidences of liver dysfunction ($p = 0.008$ and $p = 0.004$), antithrombotic medication before stroke ($p < 0.001$ and $p < 0.001$), and atrial fibrillation ($p < 0.001$ and $p < 0.001$). In contrast, compared with those with LAA and SVO, patients with CE had a lower incidence of smoking ($p = 0.003$ and $p = 0.003$), hypertension ($p < 0.001$ and $p < 0.001$), diabetes mellitus ($p < 0.001$ and $p < 0.001$), hypercholesterolemia ($p < 0.001$ and $p = 0.013$) and number of CMBs ($p < 0.001$ and $p < 0.001$). Patients with CE had a lower incidence of previous history of hemorrhagic stroke ($p = 0.046$) and number of patients with CMBs ($p < 0.001$) than those with SVO. In contrast, compared with those

with SVO, patients with CE had a significantly higher incidence of cognitive impairment ($p = 0.018$). Compared with patients with LAA and CE, those with SVO had a lower incidence of coronary artery disease ($p = 0.006$ and < 0.001) and duration of hospital stay ($p < 0.001$ and $p < 0.001$).

	LAA (n = 546)	SVO (n = 490)	CE (n = 365)	p Value
Age (mean ± SD)	73.8 ± 11.0†	71.7 ± 11.6	76.2 ± 10.6*	<0.001
Male sex	336 (62%)	298 (61%)	220 (60%)	0.918
Alcohol	148 (27%)	146 (32%)	103 (28%)	0.630
Smoking	125 (23%)	113 (23%)	51 (14%)*	<0.001
Cognitive Impairment	191 (35%)	142 (29%)	138 (38%)‡	0.018
Hypertension	367 (67%)	358 (73%)	185 (51%)*	<0.001
Diabetes mellitus	202 (37%)	164 (33%)	66 (18%)*	<0.001
Hypercholesterolemia	136 (25%)	109 (22%)	52 (14%)*	<0.001
Liver dysfunction	57 (10%)	48 (10%)	62 (17%)*	0.002
Antithrombotic medication before stroke	113 (21%)	90 (18%)	137 (38%)*	<0.001
Antiplatelet agent	101 (18%)	82 (17%)	71 (19%)	
Anticoagulants	14 (3%)	10 (2%)	74 (20%)	
Previous history of ischemic stroke	109 (20%)	93 (19%)	91 (25%)	0.083
Previous history of hemorrhagic stroke	26 (5%)	23 (5%)	6 (2%)‡	0.033
Atrial fibrillation	31 (6%)	22 (4%)	324 (89%)*	<0.001
Coronary artery disease	47 (9%)	17 (3%)§	46 (13%)	<0.001
Length of hospital stay (mean ± SD)	12.0 ± 6.7	9.8 ± 4.4§	13.3 ± 7.5	<0.001
CMBs presence	268 (49%)	282 (58%)	142 (39%)‡	<0.001
Antithrombotic medication	68/268 (25%)	58/282 (21%)	58/142 (41%)	
Number of CMBs	3,280	4,602	1,213*	<0.001

*CE vs. LAA and SVO, †LAA vs. SVO, ‡SVO vs. CE, §SVO vs. LAA and CE.

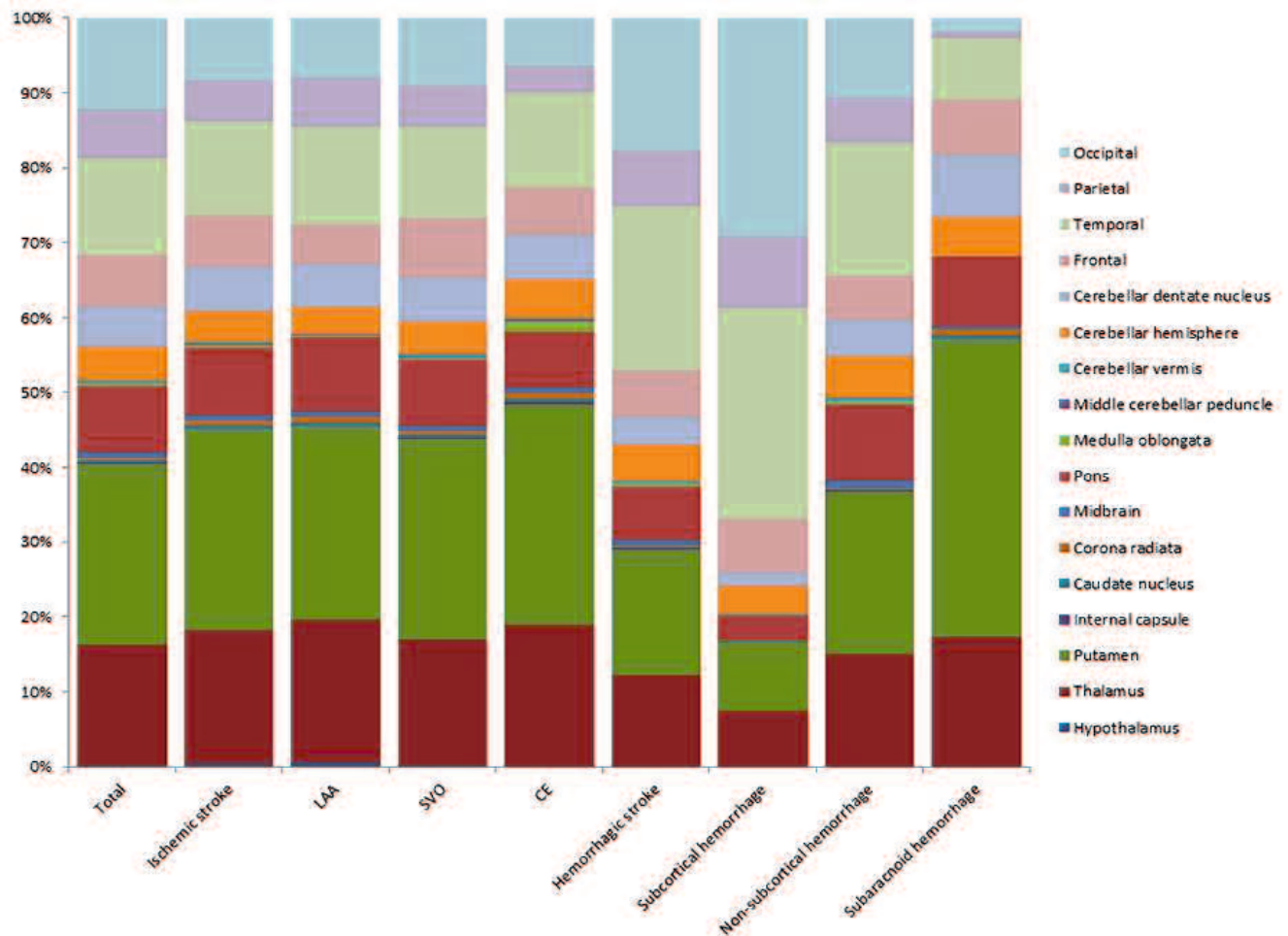
7. 各解剖学的領域におけるCMBsの数 (Figure 1)

虚血性脳卒中では、「other determined etiology」 (n = 94) と「other undetermined etiology」 (n = 56) は少数であったため除外し、LAA (n = 546、CMBs = 3,280)、SVO (n = 490、CMBs = 4,602)、CE (n = 365、CMBs = 1,213) の患者の各解剖学的領域におけるCMBsの数の検討を行った。出血性脳卒中 (n = 370、CMBs = 6,193) は、皮質下出血 (n = 96、CMBs = 2,377)、非皮質下出血 (n = 274、CMBs = 3,816)、くも膜下出血 (n = 82、CMBs = 226) で検討した。虚血性脳卒中では、被殻、視床と側頭葉の順にCMBsを多く認めた。出血性脳卒中全般では、CMBsは側頭葉、後頭葉、被殻の順に多く認めた。皮質下出血では、後頭葉、側頭葉、頭頂葉の順に多く、非皮質下出血では、被殻、側頭葉、視床の順に多かった。くも膜下出血では、被殻、視床、橋の順に多く認めた。

Figure 1. Number of cerebral microbleeds in each anatomical area

The analysis of ischemic stroke subtypes was only carried out in patients with LAA (n = 546, CMBs = 3,280), SVO (n = 490, CMBs = 4,602), and CE (n = 365, CMBs = 1,213). In all hemorrhagic stroke patients (n = 370, CMBs = 6,193), there were 96 with subcortical hemorrhage (CMBs = 2,377), 274 with non-subcortical hemorrhage (CMBs = 3,816), and 82 with subarachnoid hemorrhage (CMBs = 226). In patients with ischemic stroke, CMBs were most frequently observed in the putamen, followed by the thalamus and temporal lobe. For all intracerebral hemorrhages, CMBs were most frequently seen in the temporal lobe, followed by the occipital lobe and putamen. In patients with subcortical hemorrhage, CMBs were most common in the occipital lobe, temporal lobe and parietal lobe. For non-

subcortical hemorrhages, CMBs were most commonly seen in the putamen, followed by the temporal lobe and thalamus. In patients with subarachnoid hemorrhage, CMBs were most frequently observed in the putamen, followed by the thalamus and pons.



8. lobar CMBs、deep CMBs、diffuse CMBsにおける臨床的特徴および危険因子に関する多変量解析 (Table 4)

CMBsを有する1,025人のうち、lobar CMBsは100人で、LAAが33人 (33%)、SVOが16人 (16%)、CEが21人 (21%)、undetermined etiologyが7人 (7%)、皮質下出血が12人 (12%)、非皮質下出血が7人 (7%)、くも膜下出血が4人 (4%) であつ

た。deep CMBsは466人で、LAAが120人（26%）、SVOが143人（31%）、SVO、CEが62人（13%）、other determined etiologyが4人（1%）、undetermined etiologyが19人（4%）、皮質下出血が13人（3%）、非皮質下出血が88人（19%）、くも膜下出血が17人（4%）であった。diffuse CMBsは459人で、LAAが115人（25%）、SVOが124人（27%）、CEが58人（13%）、other determined etiologyが3人（1%）、undetermined etiologyが12人（3%）、皮質下出血が38人（8%）、非皮質下出血が100人（22%）、くも膜下出血が9人（2%）であった。

deep CMBsは、lobarおよびdiffuse CMBsよりも若年で（ $p = 0.007$ 、 $p = 0.004$ ）、diffuse CMBsよりも飲酒歴（ $p = 0.026$ ）および喫煙歴（ $p < 0.001$ ）を有する患者が多かった。diffuse CMBsはlobarおよびdeep CMBsと比較し、高血圧（ $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ ）、脳卒中の既往（ $p = 0.005$ 、 $p < 0.001$ ）、CMBsの数（ $p < 0.001$ 、 $p < 0.001$ ）が多かった。

Table 4. Multivariate analysis of clinical backgrounds and risk factors

In 1,025 patients with CMBs, there were 100 patients with lobar CMBs (33 (33%) with LAA, 16 (16%) with SVO, 21 (21%) with CE, 7 (7%) with undetermined etiology, 12 (12%) with subcortical hemorrhage, 7 (7%) with non-subcortical hemorrhage, and 4 (4%) with subarachnoid hemorrhage), 466 patients with deep CMBs (120 (26%) with LAA, 143 (31%) with SVO, 62 (13%) with CE, 4 (1%) with other determined etiology, 19 (4%) with undetermined etiology, 13 (3%) with subcortical hemorrhage, 88 (19%) with non-subcortical hemorrhage, and 17 (4%) with subarachnoid hemorrhage), and 459 patients with diffuse CMBs (115 (25%) with LAA, 124 (27%) with SVO, 58 (13%) with CE, 3 (1%) with other

determined etiology, 12 (3%) with undetermined etiology, 38 (8%) with subcortical hemorrhage, 100 (22%) with non-subcortical hemorrhage, and 9 (2%) with subarachnoid hemorrhage). Patients with deep CMBs were younger than patients with lobar and diffuse CMBs ($p = 0.007$ and $p = 0.004$). Furthermore, patients with deep CMBs had a greater incidence of alcohol drinking ($p = 0.026$) and smoking ($p < 0.001$) than patients with diffuse CMBs. Compared with patients with lobar and deep CMBs, patients with diffuse CMBs had a greater incidence of hypertension ($p < 0.001$ and $p < 0.001$), previous history of stroke ($p = 0.005$ and $p < 0.001$), and number of CMBs ($p < 0.001$ and $p < 0.001$).

	Lobar (n = 100)	Deep (n = 466)	Diffuse (n = 459)	p Value
Age (mean ± SD)	75.7 ± 12.0	71.8 ± 12.4*	74.2 ± 10.5	0.001
Male sex	60 (60%)	290 (62%)	262 (57%)	0.297
Alcohol	22 (22%)	144 (31%)†	107 (23%)	0.019
Smoking	16 (16%)	107 (23%)†	71 (15%)	0.011
Cognitive Impairment	41 (41%)	128 (27%)*	218 (47%)	<0.001
Hypertension	65 (65%)	346 (74%)	401 (87%)‡	<0.001
Diabetes mellitus	28 (28%)	120 (26%)	111 (24%)	0.661
Hypercholesterolemia	12 (12%)	87 (19%)	89 (19%)	0.215
Liver dysfunction	14 (14%)	81 (17%)	57 (12%)	0.105
Antithrombotic medication before stroke	33 (33%)	115 (25%)	144 (31%)	0.147
Previous history of stroke	25 (25%)	117 (25%)	216 (47%)‡	<0.001
Atrial fibrillation	24 (24%)	75 (16%)	68 (15%)	0.079
Coronary artery disease	8 (8%)	26 (6%)	26 (6%)	0.631
Length of hospital stay (mean ± SD)	13.7 ± 11.1	12.5 ± 9.2	12.1 ± 6.2	0.247
Number of CMBs	860	2,057	12,932‡	<0.001

*deep vs. lobar and diffuse, †deep vs. diffuse, ‡lobar and deep vs. diffuse

9. 神経病理学

MRI上のCMBsに対応するレベルで組織切片を切り出したが、同部位にヘモジデリンの沈着を認めたのは2例のみであった。1例は、ヘモジデリンが左視床に存在していたLAA患者であった。周囲の血管壁は重度の動脈硬化性変化を呈し、脆弱にみえた。2例目は皮質下出血の患者であった。後頭葉皮質のA β 抗体に対する免疫反応性を有する血管周囲にヘモジデリンの沈着を認めた (Figure 2)。

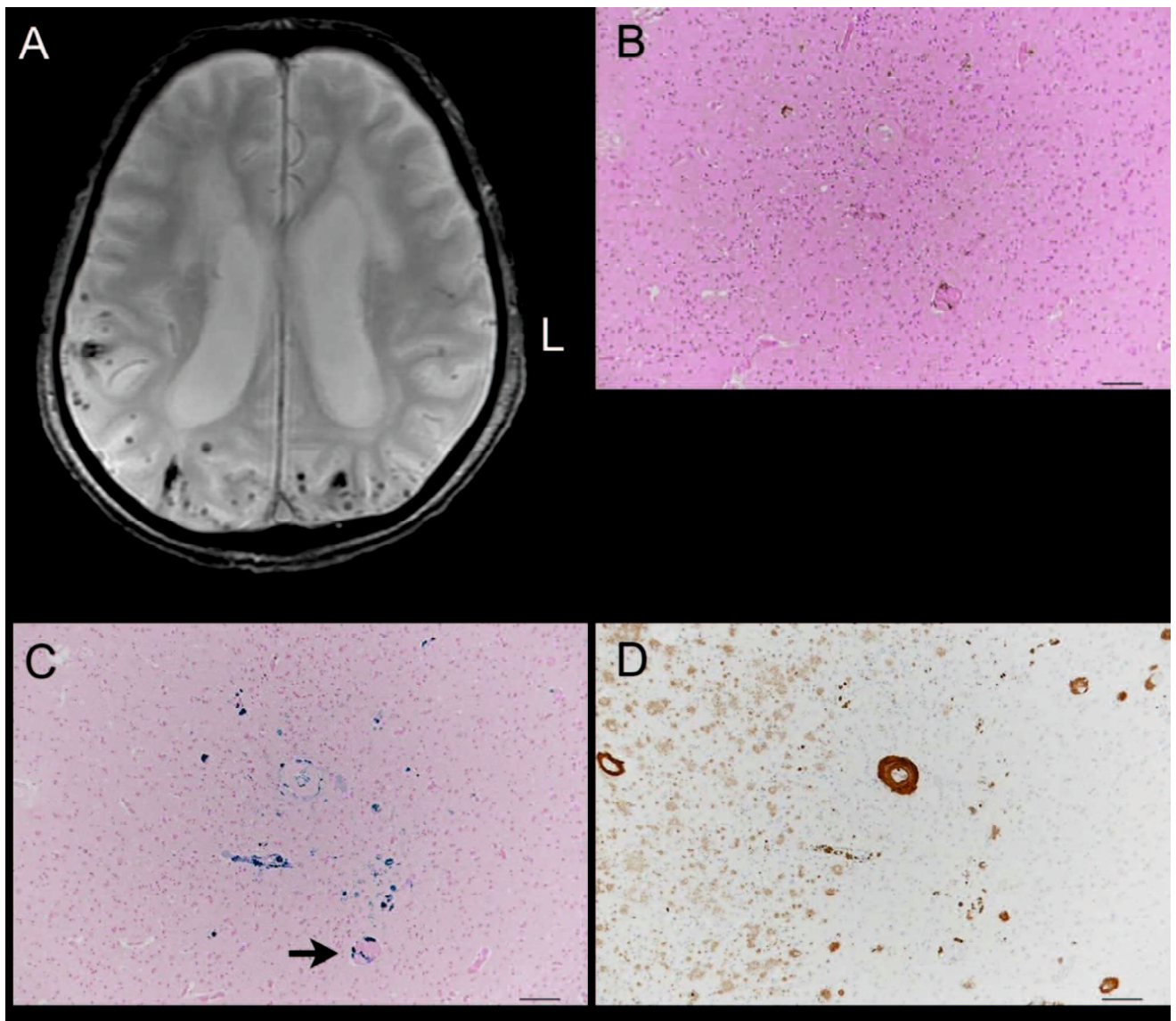
Figure 2. Images from a 90-year-old male with cerebral subcortical hemorrhage

A. T2-weighted gradient echo images on cranial magnetic resonance imaging. Cerebral microbleeds (CMBs) can be seen in the temporal and occipital cortices.

B. Hematoxylin and eosin stain. Deposits of hemosiderin can be seen in the occipital lobe cortex. The accumulation of the hemosiderin deposits probably correspond to one CMB. Bar = 100 μ m.

C. Berlin blue stain. Deposits of iron are present in the perivascular regions (arrow). Bar = 100 μ m.

D. The vascular wall within the CMB was immunoreactive to monoclonal antibody raised against amyloid- β (11-28). Amyloid- β immunoreactive diffuse plaques are also present. Bar = 100 μ m.



6. 考察

1.5T MRIを用いたCMBsの検討は多くあるが²⁾、本研究は3.0T MRIのみを使用し多数の脳卒中患者の検討を行った初の報告である。主な知見は、1) CMBsは高血圧と強く関連していた、2) 脳卒中発症前の抗血栓療法はCMBsと関連がなかった、3) 側頭葉のCMBsは高血圧と関連していた、である。

- ・脳卒中の分類とCMBsの同定

本研究は既報に習い、TOAST分類に準じ虚血性脳卒中の診断を行ったが、日本人の過去の脳卒中の報告と同様の虚血性脳卒中の分布を呈しており⁹⁾、本研究の結果は、実際の臨床現場に当てはめることができる。

1.5T MRIを用いた以前の研究では、CMBsは脳卒中患者の約18~39%に認めているが¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾、本研究では50%以上の患者がCMBsを有していた。また、1.5T MRIを用いた既報と比較して、本研究ではdiffuse CMBsの割合が多く、大脳皮質のCMBsは3.0T MRIで検出されやすい可能性が考えられた。故に、本研究ではlobar CMBsとdeep CMBsの違いを既報と比較検討することは困難であった。なお、SWIでのCMBsの検出率はGREよりも高いとする報告があるが⁵⁾¹³⁾、本研究では、全患者でSWIを施行できていなかったため、SWIでの検討ができなかった。

- ・CMBsは高血圧と強く関連していた

高血圧、出血性脳卒中、脳卒中の既往は、CMBsの危険因子である¹⁴⁾。また、認知機能障害は、本結果に見られたようにCMBsに関連していることがよく知られている。心房細動の割合はCMBsを有する患者で低かったが、心房細動がCMBsの発症を減少させる理由を結論付けるのは難しい。

- ・脳卒中発症前の抗血栓療法はCMBsと関連がなかった

本研究では、脳卒中発症前の抗血栓療法の有無は、CMBsと関連がなかった。実際、抗血栓療法とCMBsとの関連は議論が分かれている¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。十分な降圧療法が行うことでCMBsが増えなかったとする報告があり¹⁵⁾、本研究では、2010年以降に入院加療さ

れた患者のデータを分析したため、既報と比較し降圧加療を受けていた患者の割合が高かった可能性がある。

5個以上CMBsを有する患者に抗血栓療法を使用すると将来の脳出血のリスクが高くなるという報告が多くあるが⁷⁸⁾、本研究ではCMBs5個以上と5個未満の患者を比較検討しても抗血栓療法との因果関係はなかった。一方で、出血性脳卒中および高血圧を有する患者はCMBsを5個以上有している割合が高かった。抗血栓療法に降圧加療を行うことでCMBsを予防できるという明確なデータはないが、降圧加療はCMBsを予防する上で重要である。

・側頭葉のCMBsは高血圧と関連していた

CMBsは、基底核、橋、小脳歯状核によくみられる¹⁸⁾。データは掲載していないが、病理学的検討では、ヘモジデリンに囲まれた小血管壁の肥厚を示し高血圧性変化と一致していた。本研究では、CMBsは側頭葉皮質・皮質下によくみられた。一部の側頭葉皮質のCMBsはアミロイド血管症と関連している可能性があり、本研究では認知症の分類を行っていないが、高血圧性細動脈症は、側頭葉皮質・皮質下のCMBsと関連している可能性がある。

・虚血性脳卒中の検討

CMBsはSVO（58%）で多く認め、CEよりも多かった（表3）。一方で、SVOにおける抗血栓療法の使用率は21%であったが、CEでは41%であった。以上よりCEはCMBsの発生と強く関連していない可能性がある。

また、LAAとSVOでCMBsの有無に差はなく、高血圧においても同様であったことか

ら、CMBsの予防において降圧加療の重要性を再確認できた。

・神経病理学

本研究では、限られた数の症例しか検討できなかったが、大脳皮質における脳アミロイド血管症とCMBsとの関連を明らかにできた。しかし、アミロイドの沈着はCMBsとは無関係であるとする報告もある¹⁹⁾。3.0T MRIを使用すると、高血圧はlobar CMBs患者にもよく認めており、高血圧が皮質血管のCMBsの原因にもなっているのかもしれない。既報では、deep CMBsが動脈硬化に関連していると報告されているが²⁰⁾、死後3.0T MRIを用いて同定した被殻におけるCMBsの検討を行ったところ、病変は動脈硬化のないヘモジデリンを伴う嚢胞性ラクナ梗塞であった（個人データ、M.T.）。CMBsの病理学的背景は、将来的にきちんとした方法論に基づき再検討する必要がある。

7. 結語

3.0T MRIを用い脳卒中患者におけるCMBsの臨床的特徴と危険因子を比較検討した。3.0T MRIは、CMBsの検出能が高く、1.5T MRIを使用した過去の報告と比較して、特にlobar CMBsを多く認めた。虚血性脳卒中では、CMBsはSVOで多く認めた。CMBsの発生において高血圧は重要な因子であり、十分な降圧療法が行われていれば、抗血栓療法の使用はCMBsの発生に関与しない。今後は、CMBsを有する患者に対して、コントロールする血圧を厳格に定め、CMBsの増加や出血性脳卒中の発生の有無を前向きに検討することで、CMBsを有する患者の血圧管理や抗血栓療法の使用について提言できる可能性がある。

8. 謝辞

本研究に際し、実験の遂行・データ分析や論文作成に御尽力頂いた高尾昌樹先生、木村浩晃先生、赤路和則先生、美原盤先生、棚橋紀夫先生、ご指導ご鞭撻頂き、論文作成に御尽力頂いた神田 隆先生に深謝いたします。

9. 参考文献

- 1) Yamaguchi S, Kobayashi S. Epidemiology of acute stroke in Japan: Japan Standard Stroke Registry Study. *Jpn J Stroke* 2016;38:346-352.
- 2) Poels MM, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study. *Stroke* 2010;41(10 Suppl):S103-S106.
- 3) Gregoire SM, Scheffler G, Jäger HR, et al. Strictly lobar microbleeds are associated with executive impairment in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke* 2013;44:1267-1272.
- 4) Scheid R, Ott DV, Roth H, et al. Comparative magnetic resonance imaging at 1.5 and 3 Tesla for the evaluation of traumatic microbleeds. *J Neurotrauma* 2007;24:1811-1816.
- 5) Cheng AL, Batool S, McCreary CR, et al. Susceptibility-weighted imaging is more reliable than T2*-weighted gradient-recalled echo MRI for detecting microbleeds. *Stroke*.2013;44:2782-2786.

- 6) Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke* 1993;24:35-41.
- 7) 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.
- 8) Gregoire SM, Jager HR, Yousry TA, et al. Brain microbleeds as a potential risk factor for antiplatelet-related intracerebral haemorrhage: hospital-based, case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:679-684.
- 9) Gregg NM, Kim AE, Gurol ME, et al. Incidental cerebral microbleeds and cerebral blood flow in elderly individuals. *JAMA Neurol* 2015;72:1021-1028.
- 10) Kimura K, Aoki J, Shibasaki K, et al. New Appearance of extraischemic microbleeds on T2*-weighted magnetic resonance imaging 24 hours after tissue-type plasminogen activator administration. *Stroke* 2013;44:2776-2781.
- 11) Kakuda W, Thijs VN, Lansberg MG, et al. Clinical importance of microbleeds in patients receiving IV thrombolysis. *Neurology* 2005;65:1175-1178.
- 12) Derex L, Nighoghossian N, Hermier M, et al. Thrombolysis for

ischemic stroke in patients with old microbleeds on pretreatment MRI. *Cerebrovasc Dis* 2004;17:238-241.

13) Viswanathan A, Chabriat H. Cerebral microhemorrhage. *Stroke* 2006;37:550-555.

14) Wardlaw JM, Lewis SC, Keir SL, et al. Cerebral microbleeds are associated with lacunar stroke defined clinically and radiologically, independently of white matter lesions. *Stroke* 2006;37:2633-2636

15) Yamashiro K, Tanaka R, Okuma Y, et al. Associations of durations of antiplatelet use and vascular risk factors with the presence of cerebral microbleeds. *J Stroke Cerebrovasc Dis.*2014;23:433-440.

16) Kim CK, Kwon HT, Kwon HM. No significant association of aspirin use with cerebral microbleeds in the asymptomatic elderly. *J Neurol Sci.*2012;319:56-58.

17) Lovelock CE, Cordonnier C, Naka H, et al; Edinburgh Stroke Study Group. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies. *Stroke.*2010;41:1222-1228.

18) Lee SH, Kwon SJ, Kim KS, et al. Topographical distribution of pontocerebellar microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25:1337-1341.

19) Fisher M, French S, Ji P, Kim RC. Cerebral microbleeds in the

elderly: a pathological analysis. *Stroke* 2010;41:2782-2785.

20) Wang Z, Soo YO, Mok VC. Cerebral microbleeds. *Stroke* 2014;45:2811-2817.