

班友

国立循環器病センター内科

脳血管部門 峰松一夫

慶応義塾大学医学部神経内科

天野隆弘

東海大学医学部神経内科

浜野 均

研究協力者

九州大学大学院医学研究院病態機能

内科

井林 雪郎

大星 博明

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）  
分担研究報告書

無症候性虚血性大脳半球白質病変の成り立ち：  
脳ドック追跡MRIによる検討

分担研究者 奥寺利男  
秋田県立脳血管研究センター放射線科教授

## 目的

日常診療における脳血管障害例の画像診断上最も頻度が高く認められながら、その画像の成り立ちがいまだ十分に解明されていない大脳半球白質の虚血性白質病変について、超高磁場 MRI を用いて経時的に検討し、MRI 画像上の診断基準を定めることを目的とした。

検討症例：脳ドック MRI において、一年以上の間隔をおいて最高 4 年目まで経時的に追跡しえた、大脳半球白質に無症候性虚血性白質病変を有する 27 症例（男 18、女 9 例、初回撮像時年齢男 47-81 歳、平均年齢 66.5 歳、女 32-77 歳、平均年齢 64.6 歳。男女あわせた年代構成は 30 歳代 1、40 歳代 2、60 歳代 15、70 歳代 9、80 歳代 1 名）を検討した。追跡間隔は 1 年 16、2 年 25、3 年 12、4 年 7 例。用いた機種は超高磁場 MRI(1.5T, Magnetom Vision, Siemens)、撮像断面は 5mm 厚、前交連—後交連を結ぶ角度の水平断面で統一した。撮像法はスピンエコー法による T1、T2 強調画像法を基本とし、症例によってはプロトン強調像、FLAIR( fluid-attenuated inversion

recovery)像を追加し、かつ冠状断像を加えた。

検討項目として、以下の所見を検討した：1. 白質支配動脈いわゆる髓質動脈の血管周囲腔の変化を側脳室上部および半卵円中心を通る水平断面において検討。髓質動脈血管周囲腔拡張の有無の判定は著者らがすでに報告した（奥寺ら、2000）の所見を基準として判定した。すなわち、著者らによって microangiographical に詳細に検討された髓質動脈の走行に沿って、正常の線状様形態に比し、限局性に小紡錘状に太まった形状を拡張とした。2. 白質を皮質下・傍側脳室白質と最深部の側脳室周囲白質とに大別し、白質内の完全小梗塞は 1997 年 3 月に報告された厚生省循環器病委託研究「無症候性脳血管障害の病態と対策」に示された診断基準<sup>3)</sup>に従い、それ以外の T2 強調画像上の高信号域（髄液信号よりはやや低い高信号域。T1 強調画像上は明確な低信号域を形成しない）を不完全梗塞（不全軟化）として判定。3. 危険因子として、高血圧、高脂血症、糖尿病、心臓病の有無との関連。

## 結果

1. 髄質動脈の血管周囲腔の変化：血管周囲腔の拡張は皮髄境界近傍から最短距離の側脳室上外側縁に向かって小紡錘状拡張として認められたが、部位的には同動脈近位側の皮髄境界近傍から皮質下白質にかけて認められた（図 2,3,4）。本拡張は30歳代、40歳代の3例を除く60歳代—80歳代25例全例（89.3%）において拡張所見を認めた。紡錘状拡張の程度も経時的に進行していたが（図 2,3,4）、年代別には有意な差は認めなかった。一方、血管周囲腔拡張に伴って、その周囲に小斑状の不完全梗塞を認め、一部は融合化していた（図 2,4）。これらの所見は前頭葉、頭頂葉に両側性に認め、多くは非対称性であったが、左右差が目立つ症例も認められた。側頭葉、後頭葉においては拡張所見をほとんど認めず、大脳動脈間境界野に拡張所見を認めることが多かった。

2. 白質内不完全梗塞の拡がり：経時的に見ると皮髄境界近傍から皮質下白質にかけて髄質動脈血管周囲腔拡張ならびに同拡張周囲小斑状不完全梗塞が存在すると、さらにその遠

位側皮質下ないし旁側脳室白質に、さらに拡大した範囲に不完全梗塞所見の拡がりを認め、多くは融合化していた。本所見は経時的には1年後ではあまり目立たなかったが（図 2）、2年目以降は明らかであった（図 2,3,4）。2年目以降では、前述の皮質下・旁側脳室白質不完全梗塞病変に伴って、さらに最深部白質である側脳室周囲白質にいわゆる periventricular hyperintensity（脳室周囲白質高信号）と表現される不完全梗塞の拡がりを認めた。3年目、4年目では皮質下・旁側脳室白質および脳室周囲白質における病変部の融合化、周囲白質への病変拡大が進行し、半卵円中心および放線冠を通る載面においては中大脳動脈、前大脳動脈間境界域中心に皮質下・旁側脳室白質と最深部白質の脳室周囲白質病変の連続化した融合・拡大化を認めた。経時的には、髄質動脈近位側の皮髄境界近傍から皮質下白質にかけて血管周囲腔拡張や不完全梗塞が存在すると、より遠位側の旁側脳室白質、脳室周囲白質不完全梗塞がより早く進行した。以上の所見は症例によって若干の差はあるものの検索

症例 25 例全例に共通していた。これらの所見は模式化すれば図 5 に示すことが出来ると思われる。

3. 完全ラクナ梗塞の出現：経時的に、19 例（70.4%）において不完全梗塞内ないし辺縁に 2 - 4 個の完全ラクナ梗塞の出現を認めた。同ラクナ梗塞は T2 強調画像上淡い高信号を示す不完全梗塞よりもさらに高い、髄液とほぼ同程度の高信号域として認め（図 2,3,4）、大きさは 5 - 7 mm、辺縁はいびつであった。

4. 危険因子との関連：60 歳代以上の 25 症例中高血圧を有する 22 症例全例が 2 に示した白質病変の進行を示した。高脂血症、糖尿病、心臓病と白質病変との関連性は明らかには認めなかった。

### 考察

大脳の脳底部から脳実質内（主に基底核）に穿通するいわゆる穿通枝ないし中心枝に関しては、中大脳動脈蝶形骨部（M2）から分岐する穿通枝である外側線条体動脈に代表されて、MRI 上の所見がよく検討されているが、大脳半球白質を栄養する髄質動脈の MRI 所見に関してははなは

だ少ない。最近の報告として、奥寺ら<sup>1)</sup>によれば、多発性ラクナ梗塞において、1.5TMRI 上の所見として、

1) 髄質動脈血管周囲腔の病的拡張は梗塞を有するスライス面において、正常成人の加齢に伴う拡張に比し著しく拡張、2) 同一患者でも梗塞を有するスライス面の方が梗塞を有しないスライス面よりも拡張が強い、3) 同一患者の同一スライス面でも梗塞の多い側の拡張がより強い、4) 拡張は高血圧を有する患者により目立つ、と報告している。今回の脳ドック症例群においてもこれらの所見は共通しており、MRI における血管周囲腔の持つ意義がより明確化された。一方、血管周囲腔拡張に関する病理学的背景はいまだ十分には解明されていないが、前述した多発性ラクナ梗塞における MRI 所見および今回の脳ドック MRI 上における不完全梗塞進展との関連において、髄質動脈の硬化性病変の存在が根底にあることが強く示唆される。病理学的には、Furuta ら<sup>2)</sup>によれば、1) 髄質動脈の硬化性病変である線維性硝子様肥厚は 20 歳代では認められず、30 歳代からはじまり、加齢と共に次第

に増加する。70-80歳代では全例になんらかの硬化性病変が認められ、部位的には前頭葉、頭頂葉における狭窄度が側頭葉、後頭葉に比し強い、2) 高血圧は高齢者の髄質動脈の硬化性病変を加速する、3) 髄質動脈の硬化性変化は基底核における中大脳動脈穿通枝に比し、均一的である、4) 髄質動脈の硬化性変化は脳回側の皮質下白質よりも脳室周囲白質により著明かつ頻度も高く認める、5) 弓状線維部分は病変を免れる、と報告している。病理学的には、さらに Tanoi ら<sup>14)</sup>は、Binswanger's encephalopathy(ピンスワンガー脳症)、高血圧性脳出血、正常例剖検脳の脳表くも膜下走行動脈から脳白質内の髄質動脈にいたる連続切片での比較を行い、ピンスワンガー脳症において髄質動脈には非特異的ながら、内膜線維症、中膜平滑筋細胞消失、繊維性結合性組織による閉塞等の所見を認め、くも膜下走行動脈にも内膜線維症や中膜肥厚が有意に認められたと報告している。かつ、正常例では髄質動脈の中膜の厚さがくも膜下走行動脈のそれよりも薄いことを指摘し、高血圧由来内膜線維症と中膜

平滑筋細胞消失による血流自動制御機能の不全が大脳白質の髄鞘消失を惹き起こす本質的機序であるとしている。以上に代表される詳細な病理学的検討は MRI 所見の裏付けとしても重要である。すなわち、MRI 上の血管周囲腔拡張は年齢的、部位的に髄質動脈壁硬化性病変を示唆し、かつ、経時的に拡張部周囲白質内の小斑状不完全梗塞(不全軟化)から始まって遠位側(脳室側)への進行、病変が融合化、拡大化しながらの進展、とくに最深部白質である脳室周囲白質が一旦皮質下・旁側脳室白質病変が進めばより急速に不完全梗塞病変が進行することなどは、著者らの microangiographical study<sup>15)</sup>によって詳細に検討されたように、解剖学的に髄質動脈が他の脳部分よりも長い距離を走行する前頭葉、頭頂葉白質内において髄質動脈には血行力学的により負荷がかかり、灌流圧との関連において遠位部ほど(脳室により近づくほど)病変の進行が早いと思われる。一方、白質病変内ないし辺縁における陳旧性ラクナ梗塞の出現は、同ラクナ梗塞の信号強度が不完全梗塞部分の白質の信号強度より

も高いことから（髄液と同等の信号強度。T1 強調画像上は低信号域）、MRI 上の診断は比較的容易である。このようなラクナ梗塞の混在が経時的観察の中で見出されることは不完全梗塞の病態を知る上で重要である。なお、弓状線維に白質病変が及ばない理由は同部の動脈構築が他の白質部分と異なり、周囲動脈から豊富に栄養されることによる<sup>19)</sup>。

以上のことから、MRI 上、病変の拡がりを理解するためには、検討項目で設定したように、皮質下白質・旁側脳室白質、側脳室周囲白質に分けて検索することが肝要と思われる。したがって、これまでの MRI を用いた無症候性大脳白質病変に関する数多くの報告が経時的には一時点での断面のみしか検討していないことは同病変のもつ意味、ひいては病変の本態をよく捉え得ない危険性がある。一方、核医学的には著者の所属する施設において、PET にて検索した結果では、MRI 上白質病変を有する無症候性大脳白質病変においては脳血流量が有意に低下し、細動脈硬化性病変による可能性が最も考えられた<sup>20)</sup>。今後、病変本態のより深い検索

のためには、分子生物学的手法を用いた代謝面からの研究、より深い神経核医学的検索と MR 画像とのさらなる対比検討が必要と思われる。

## まとめ

1. MRI 上、虚血性大脳半球白質病変の深部への拡がり、髄質動脈血管周囲腔の拡張および同血管周囲腔の周囲白質の信号変化（小斑状孤立型から融合化型へ）と密接に関連する。
2. 髄質動脈血管周囲腔の病的拡張を伴った皮質下・旁側脳室白質における虚血性変化が起り始めると、最深部の側脳室周囲白質における虚血性変化がより早い速度で進行する。
3. 白質病変の拡がり方と完全小梗塞の混在・数の増加が虚血性白質病変としての特徴を示す。
4. 完全小梗塞は T2 強調画像上、多くは不完全梗塞内ないしは辺縁に出現する。したがって、信号強度上は不完全梗塞（不全軟化）による高信号域内に

さらに高信号域として示される。

5. T1 強調画像上の白質内低信号域の形成は完全ないしほぼ完全梗塞域を示すと思われる。
6. 危険因子としては高血圧が白質病変の出現、進展に最も関与する。
7. 以上 1 - 6 に示される所見は目的とした画像診断基準作成の基本となり、代謝性疾患や脱髄性疾患との鑑別点としても重要と思われる。

## 結語

無症候性虚血性大脳半球白質病変の MRI 画像診断基準の確立には経時的追跡症例の検討が必要であり、それによって得られた結果は有症候性への進展を予知する上にも重要と思われる。

## 文献

- 1) 奥寺利男、田村 元、上村和夫：脳の血管周囲腔 II. 血管周囲腔—映像上から。脳と神

経 52:671-690,2000

- 2) 澤田 徹：無症候性脳血管障害の定義と診断基準。日医雑誌 118:653-659,1997
- 3) Furuta A, Ishii N, Nishihara Y, et al: Medullary arteries in aging and dementia. Stroke 22:442-446,1991
- 4) Tanoi Y, Okeda R, Budka H: Binswanger's encephalopathy: serial sections and morphometry of the cerebral hemisphere. Acta Neuropathol 100:347-355,2000
- 5) Okudera T, Huang YP, Fukusumi A, et al: Micro-angiographical studies of the medullary venous system of the cerebral hemisphere. Neuropathology 19:93-111,1999
- 6) Hatazawa J, Shimosegawa E, Satoh T, et al: Subcortical hypoperfusion associated with asymptomatic white matter lesions on magnetic resonance imaging. Stroke 28:1944-1947, 1997

図1. 脳ドック例。60歳、男。高血圧(-)  
髄質動脈の血管周囲腔は皮髄境界から皮質下白質にかけて、右側で軽度拡張(矢印)。脳実質内には異常信号域は認めない。

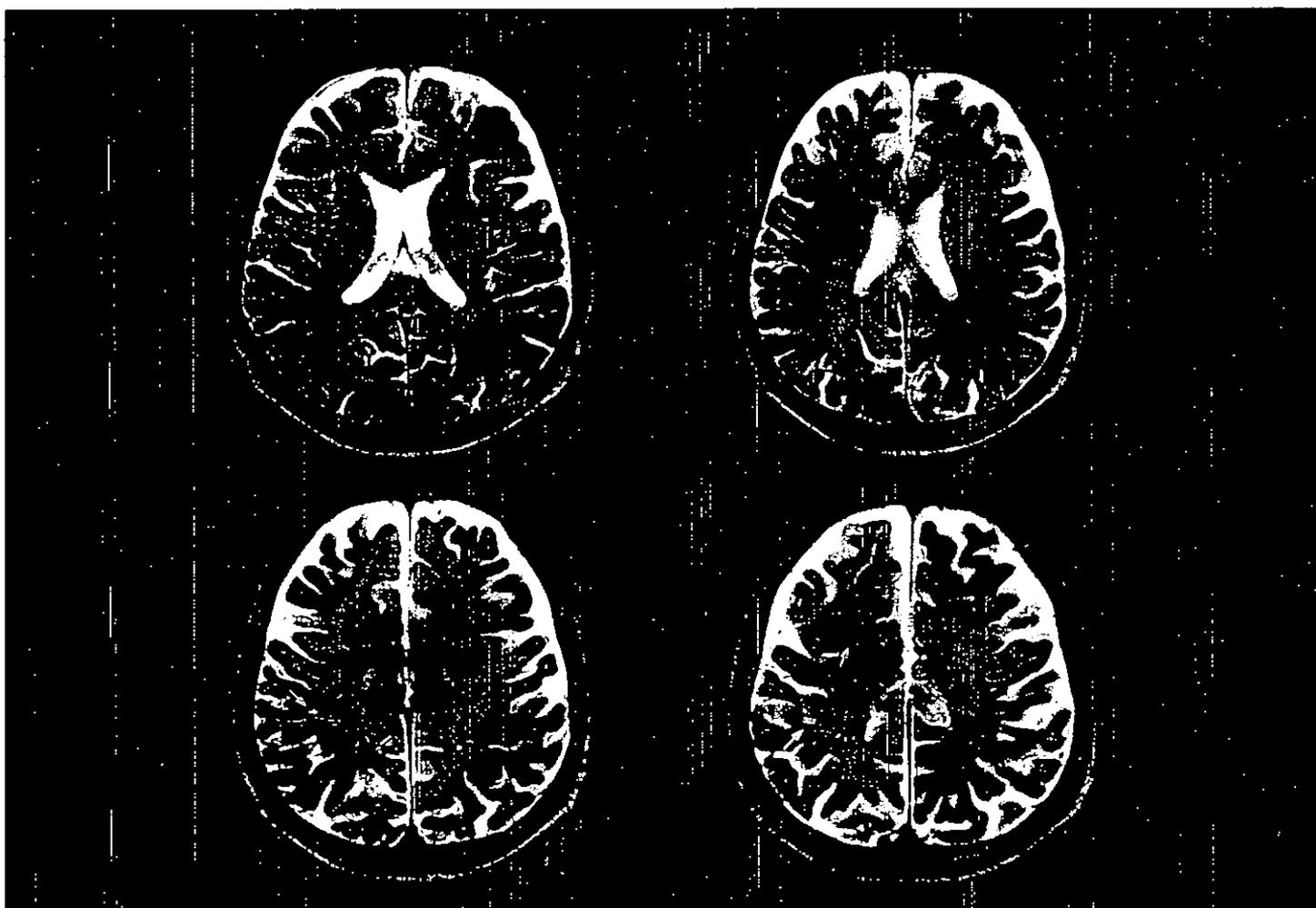
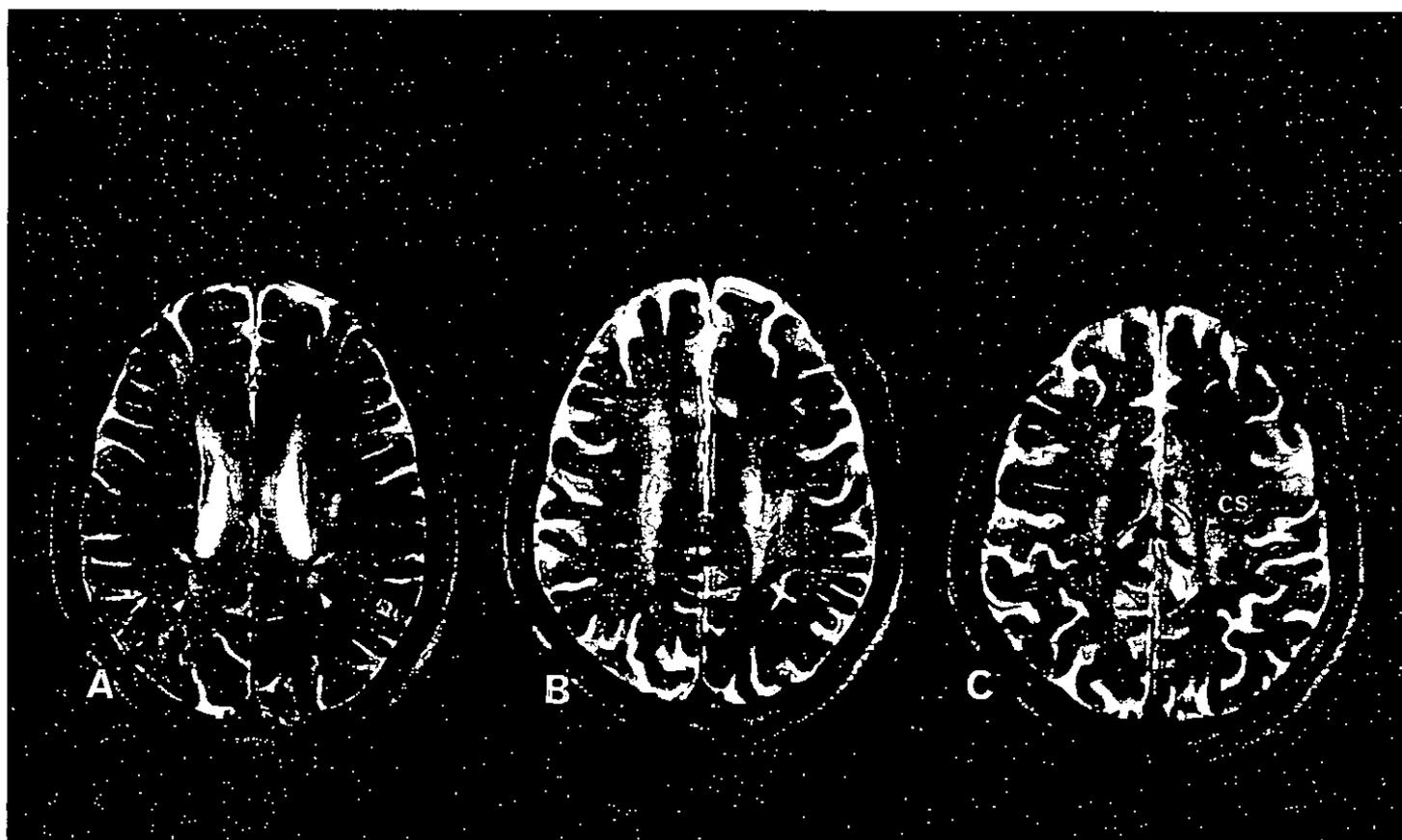


図2. 脳ドック追跡例。初回 MRI 時年齢、64歳、男。高血圧 (+)

A,B,C (64歳時) : 軽度拡張した血管周囲腔 (矢印) および皮質下・旁側脳室白質内の斑状不完全梗塞 (矢頭印)。A において両側側脳室と白質病変との間には不連続部分がある (↑)。B の左放線冠、半卵円中心 (CS) レベル載面の右側に陳旧性ラクナ梗塞 (黒矢頭印)。D,E,F (2年後) : 血管周囲腔周囲に不完全梗塞による小斑状の淡い高信号域 (D)。A における不連続部分は白質最深部 (脳室周囲) の進行病変を伴って融合化しはじめ、ほぼ連続化した不完全梗塞化 (↑)。不完全梗塞内に小のう胞形成による髄液と同等の高信号域 (陳旧化したラクナ梗塞) (黒矢頭印) が増加。G,H,I (4年後) : 血管周囲腔拡張増強 (矢印)。全体的に白質病変進行し、皮質下・旁側脳室、脳室周囲白質病変も一部完全に融合化 (↑)。陳旧性ラクナ梗塞も増加 (黒矢頭印)。



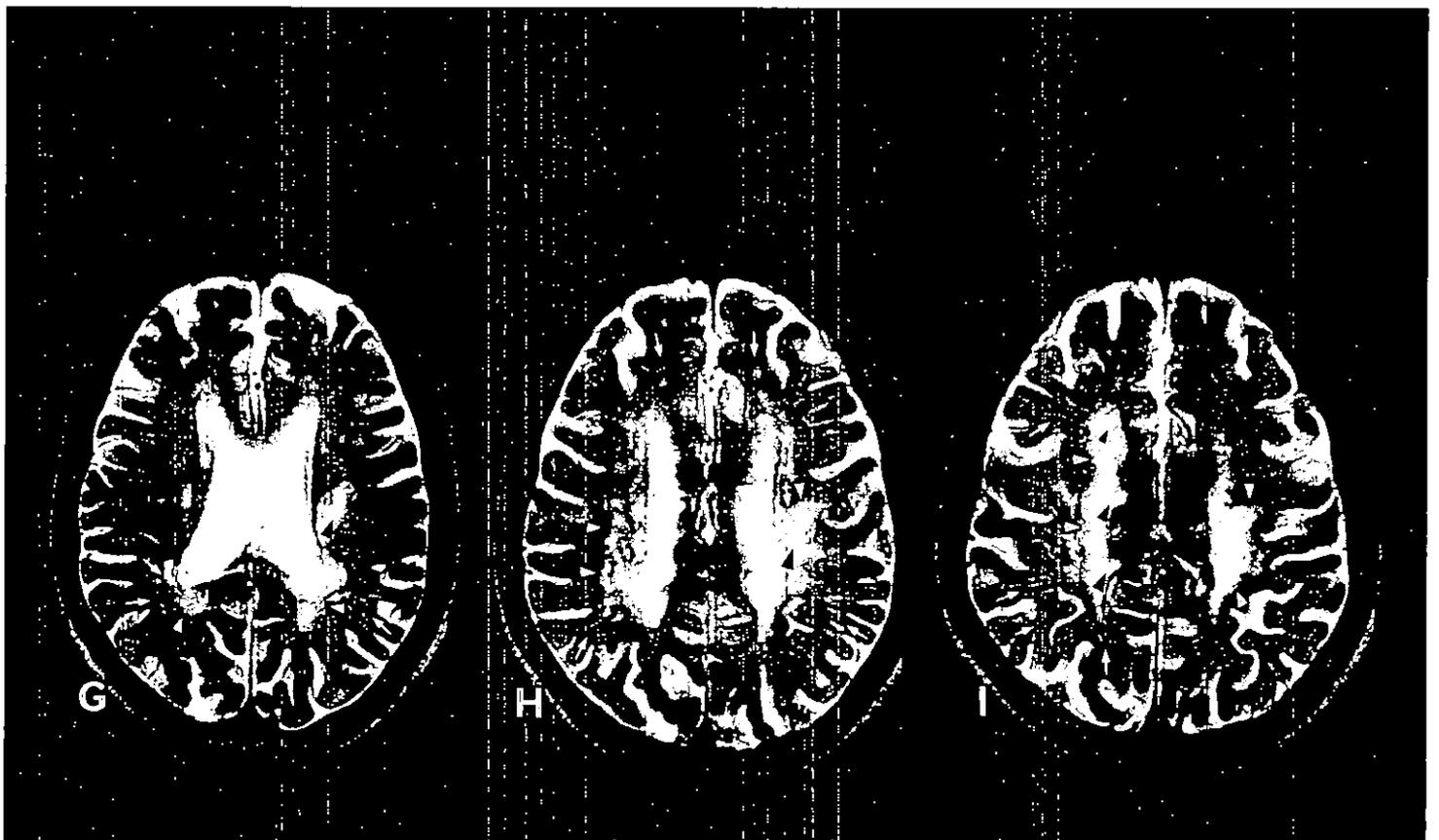


図3. 脳ドック追跡例。初回MRI時年齢、71歳、女。高血圧(+)  
A,B(71歳時)とC,D(1年後)とを比較すると、一見同一所見のように見えるが、注意深く見ると、血管周囲腔拡張周囲に小斑状不完全梗塞(矢印)を認め、皮質下白質の不完全梗塞も遠位部に病変が進展している(矢頭印)。右半卵円中心に陳旧性ラクナ梗塞を認める(黒矢頭印)。

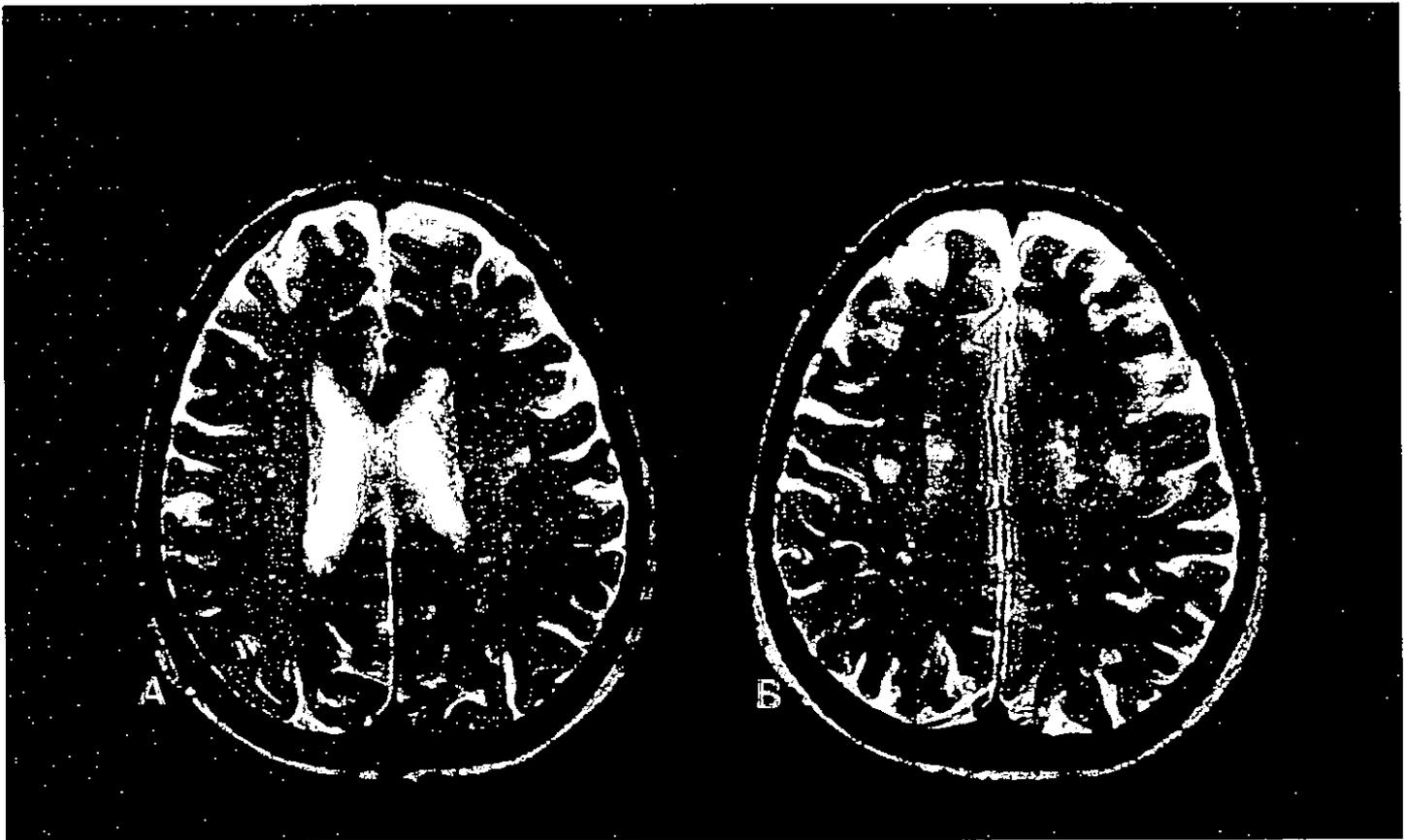




図4. 脳ドック追跡例。初回 MRI 時年齢、77歳、男。高血圧(+)

A,B,C (77歳時) : 両側の前頭葉、頭頂葉に血管周囲腔拡張を認め(矢印)、その遠位側白質に不完全梗塞病変を認める。一部はすでに融合している(矢頭印)。これら所見は半卵円中心の前大脳動脈—中大脳動脈間境界野に目立つ。  
D,E,F (2年後) : 血管周囲腔拡張増強(矢印)に伴って、病変は遠位側への進展が目立つ(矢頭印)。





Schematic diagram illustrating a spectrum of incidental white matter lesions identified MRI in the elderly

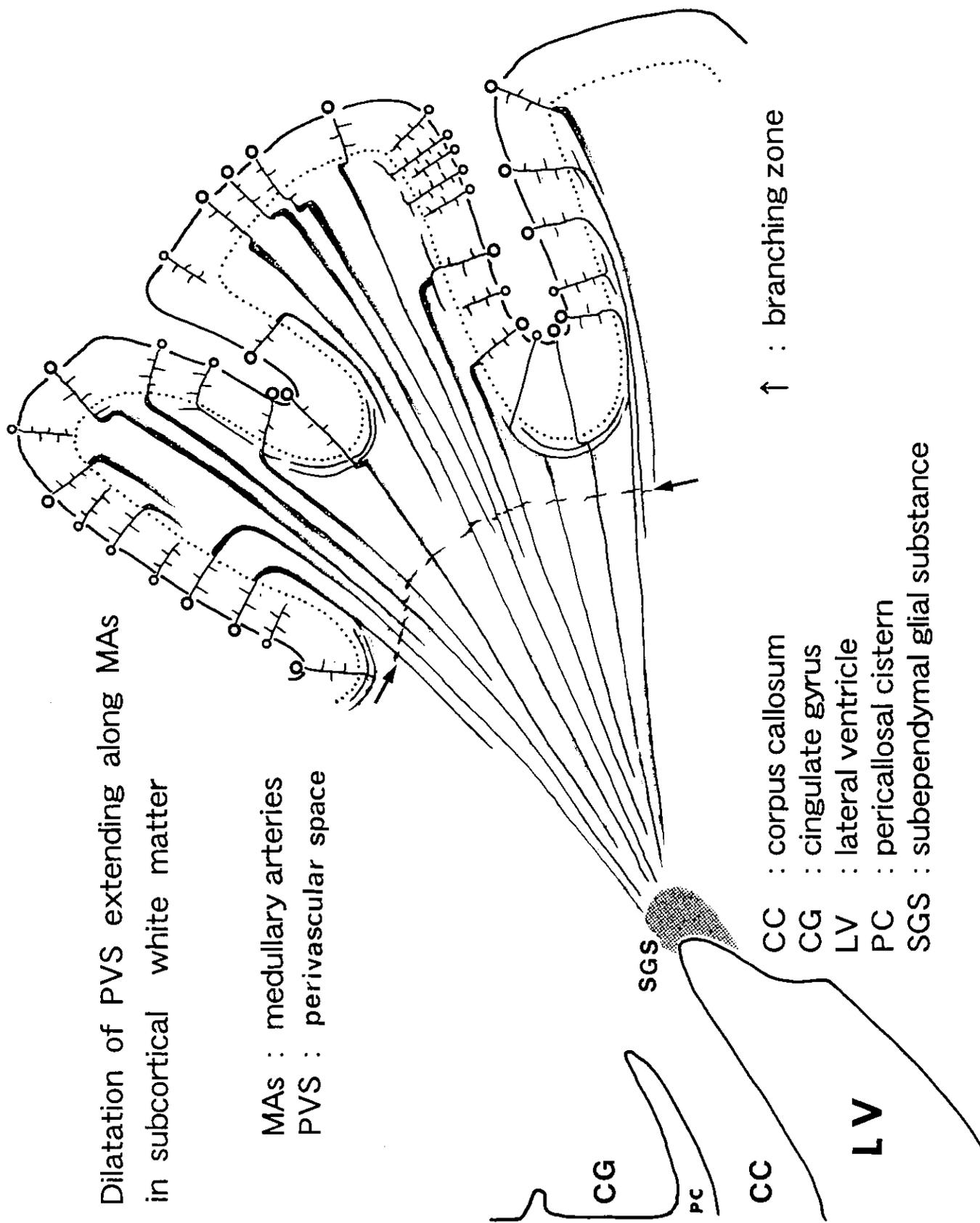
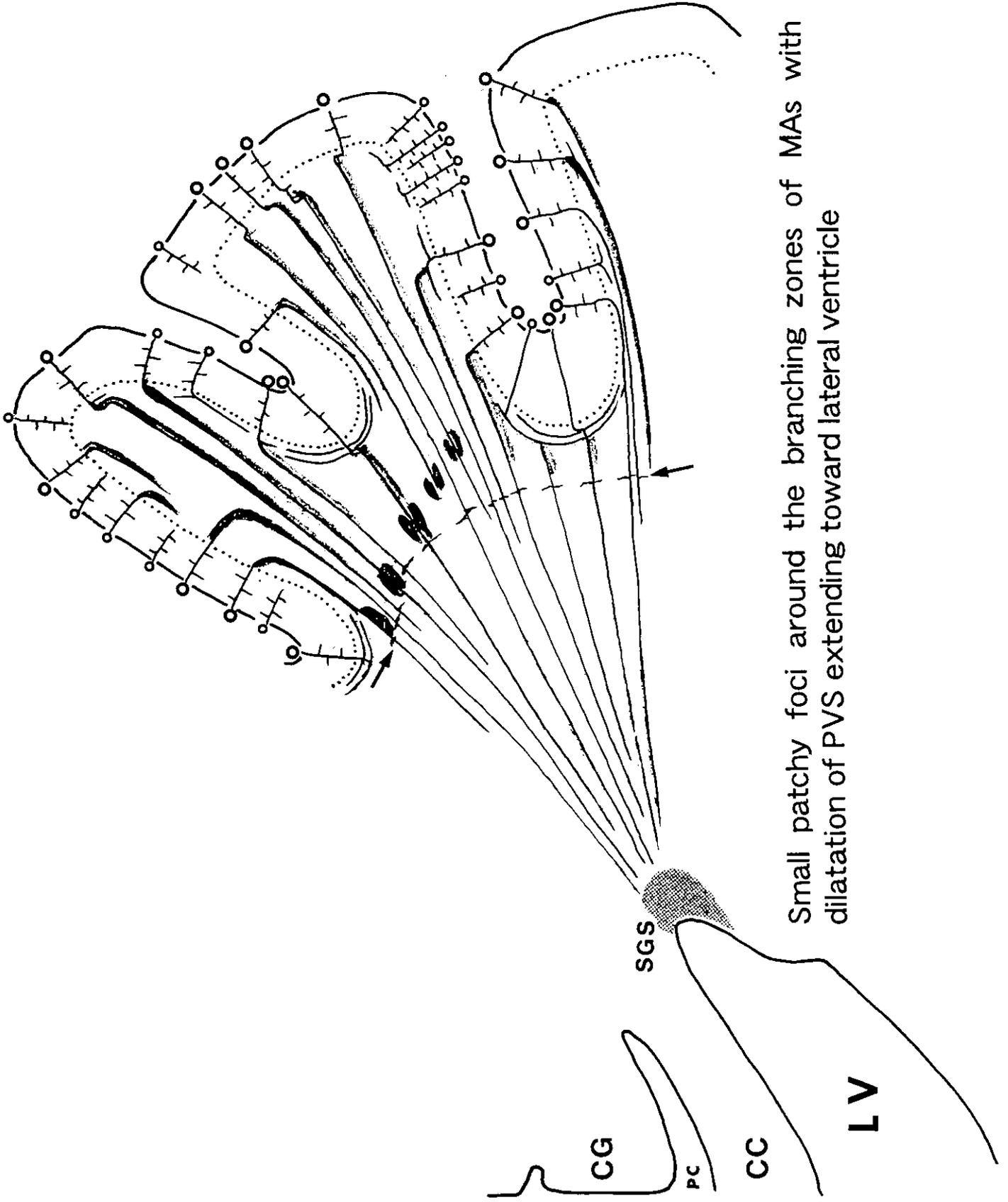


図5. 無症候性虚血性大脳半球白質病変の経時的变化模式図



Small patchy foci around the branching zones of MAs with dilatation of PVS extending toward lateral ventricle

