

脳出血症例におけるcerebral microbleedsの影響

丸谷 明子

吹田徳洲会病院脳神経外科 〒565-0814 大阪府吹田市千里丘西 21-1

脳

微小出血 (cerebral microbleeds: CMBs) は、脳卒中の重要な画像マーカーである。本研究では、脳出血発症前にMRIが撮像されていた250例を対象に、CMBsの有無および分布 (strictly lobar, strictly deep or infratentorial, mixed) によって

分類し、各群に関連する臨床因子を検討した。その結果、脳出血症例におけるCMBsの分布部位により、関連する背景因子や抗血栓薬使用との関連性が異なることが示唆された。本研究はCMBs保有者における脳出血関連因子の新たな知見を提供する。

Key Words

cerebral microbleeds, cerebral hemorrhage, antithrombotic drug

Key Slide

	deep n=113	lobar n=17	mixed n=64	P-value
Antiplatelet agents (n=42)	8 (7%)	12 (71%)	22 (34%)	2.46E-10
Anticoagulants (n=40)	30 (27%)	2 (12%)	8 (13%)	0.003
Antiplatelet + Anticoagulants	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0.484
Two antiplatelet	0 (0%)	0 (0%)	6 (9%)	0.002

The proportion of patients receiving antiplatelet therapy was higher in those with strictly lobar CMBs. In contrast, anticoagulant use was more frequent in patients with strictly deep or infratentorial CMBs.

(Received October 28, 2025; Accepted December 11, 2025)

I. 緒言

脳微小出血 (cerebral microbleeds: CMBs) は、脆弱な細動脈壁から流出した脳の微小出血を示し¹⁾、MRI T2*強調画像あるいは磁化率強調画像 (susceptibility-weighted imaging: SWI) で、2～10 mm のしばしば多発する点状・小斑状の明瞭な低信号領域として描出される¹⁾。CMBs 保有者は脳卒中の発症率と再発率が非保有者に比較して優位に高く、CMBs は脳卒中のマーカーとして重要である²⁾。CMBs の原因は主に脳アミロイドアンギオパチー (cerebral amyloid angiopathy: CAA) や高血圧性細動脈症 (hypertensive arteriopathy: HA) とされ、神経疾患として前者はアルツハイマー病、後者は脳血管障害との関連がある³⁾。

CMBs は脳出血患者の 60%、脳梗塞患者の 34%、健常者の 5% に認められ⁴⁾、脳出血症例において保有率が最も高い。脳卒中ガイドラインでは CMBs 保有者に対しては出血予防の血圧管理や抗血栓薬の慎重投与が指摘される⁵⁾ が、CMBs 保

有に伴う脳出血の発症要因や出血予防策、抗血栓薬服用による出血リスクなど、CMBs に関する背景や明確な指針が定義されていない。本稿では CMBs の発症部位に応じて脳卒中のリスク因子に差があるかを検証し、適切な管理法についても考察する。

II. 対象・方法

2014～2024年に当院で加療した脳出血のうち、脳出血発症前に脳ドックで T2*強調画像が取得されていた 250 症例を対象とした。高機能 3 テスラ磁気共鳴診断装置 (MAGNETOM Skyra 3.0 T, Siemens Healthineers) で撮影し、脳ドックのガイドライン 2019 に基づいて、T2*強調画像で CMBs を評価した (撮影スライス 5 mm, 判定者は筆者)。CMBs 保有者を脳葉限局性 (strictly lobar CMBs)、脳深部・テント限局性 (strictly deep or infratentorial CMBs)、両部位に合併する mixed CMBs の 3 群に分類した (Fig. 1)。脳卒中のリスク因子については、発症前的高血圧や脂質異常症、

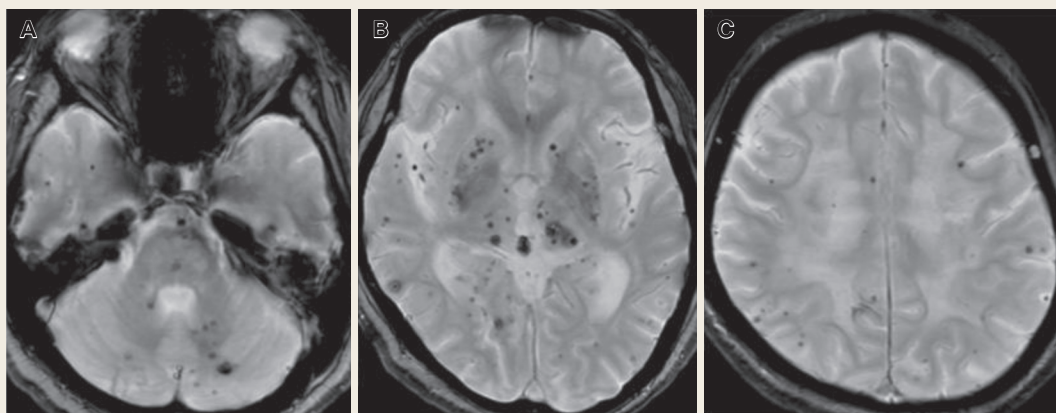


Fig. 1 Distribution of cerebral microbleeds on magnetic resonance imaging

Strictly deep or infratentorial CMBs were defined as microbleeds located in the brainstem or posterior fossa (A) and in the thalamus or basal ganglia (B). Strictly lobar CMBs were defined as microbleeds located in the supratentorial lobar regions (C).

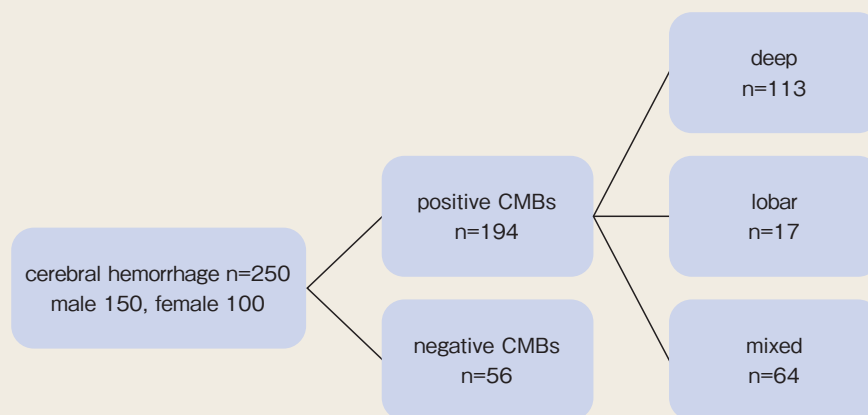


Fig. 2 Patient selection flowchart

Among 250 patients with intracerebral hemorrhage, CMBs were observed in 194 patients, while 56 patients had no detectable CMBs. Of the CMB-positive patients, 17 had strictly lobar CMBs, 113 had strictly deep or infratentorial CMBs, and 64 had mixed CMBs.

糖尿病, 慢性腎臓病 (estimated glomerular filtration rate : eGFR < 45 mL/min/1.73 m²), 深部白質病変 (deep subcortical white matter hyperintensity : DSWMH ≥ 3 [Fazekas ≥ grade 3]), 心疾患 (brain natriuretic peptide : BNP > 200pg/mL) などの基礎疾患, 抗血栓薬の内服歴などを診療録より収集し, カイ二乗検定を用いて回析した.

III. 結 果

対象となった 250 症例は, 男性 150 例 (60%), 女性 100 例 (40%), 平均年齢は 72.4 ± 10.6 歳 (35 ~ 97 歳) であった. 脳出血発症前の MRI を検証し, CMBs 保有者は 194 例 (78%), CMBs 非保有者は 56 例 (22%) であった (Fig. 2). 既往歴として, 高血圧 163 例 (65%), 脂質異常症 150 例 (60%), 心疾患 44 例 (18%), 糖尿病 34 例 (14%), eGFR < 45 mL/min/1.73 m² 19 例 (8%) であった. CMBs 保有者は非保有者と比較して, 男性, 高血圧, 脂質異常症, 心疾患, DSWMH ≥ 3 の割合が有意差をもって多かった (Table 1). CMBs 保有者のうち, strictly lobar CMBs が 17 例 (9%), strictly deep or

infratentorial CMBs が 113 例 (58%), mixed CMBs が 64 例 (33%) であった (Table 2). CMBs 保有者のうち, 抗血栓薬は 90 例 (46%) が服用しており, 内訳は抗血小板薬 42 例, 抗凝固薬 40 例, 抗血小板薬と抗凝固薬の併用が 2 例, 抗血小板薬 2 剤服用が 6 例であった (Table 3).

Strictly lobar CMBs において, eGFR < 45 mL/min/1.73 m², DSWMH ≥ 3, 抗血小板薬内服の割合が有意に高かった. 一方, strictly deep or infratentorial CMBs では, 抗凝固薬内服の頻度が有意に高かった.

IV. 考 察

本研究において CMBs 保有に伴う脳出血の発症要因を研究した結果, CMBs 保有者は非保有者と比較して, 男性, 高血圧, 脂質異常症, 心疾患, DSWMH ≥ 3 の割合が有意差をもって高かった. 部位別分類では, strictly lobar CMBs では eGFR < 45 mL/min/1.73 m², DSWMH ≥ 3, 抗血小板薬内服の割合が有意差をもって高く, strictly deep or infratentorial CMBs では抗凝固薬内服の割合

Table 1 Clinical characteristics of patients with intracerebral hemorrhage (n = 250)

	positive CMB n=194	negative CMB n=56	P-value
Male vs Female	113 (58%)/81 (42%)	37 (66%)/19 (34%)	0.003
Mean age (years)	72.3 ± 7.8	72.5 ± 9.2	
Mean age-Male (years)	72.9 ± 8.9	72.9 ± 9.9	
Mean age-Female (years)	71.3 ± 11.0	71.2 ± 14.0	
Past history			
Hypertension	134 (69%)	29 (52%)	0.011
Dyslipidemia	128 (66%)	22 (39%)	0.003
Cardiac disease	37 (19%)	7 (13%)	0.033
Diabetes mellitus	30 (15%)	4 (7%)	0.109
Laboratory data			
eGFR < 45 mL/min/1.73 m ²	17 (9%)	2 (4%)	0.196
MRI findings			
DSWMH ≥ 3	108 (56%)	20 (36%)	0.008

We retrospectively reviewed 250 patients with intracerebral hemorrhage who were treated at our hospital and underwent gradient-echo T2*-weighted MRI. CMBs were identified in 194 patients, whereas 56 patients showed no evidence of CMBs.

Table 2 Distribution and multiplicity of cerebral microbleeds among CMB-positive patients (n = 194)

	deep n=113	lobar n=17	mixed n=64	P-value
Mean age (years)	75.6 ± 11.9	78.4 ± 4.8	72.5 ± 3.7	
Male vs Female	67 (59%)/46 (41%)	12 (71%)/5 (29%)	33 (52%)/31 (48%)	0.322
Past history				
Hypertension	82 (73%)	10 (59%)	42 (66%)	0.398
Dyslipidemia	78 (69%)	10 (59%)	40 (63%)	0.548
Cardiac disease	27 (24%)	2 (12%)	8 (13%)	0.137
Diabetes Mellitus	16 (14%)	2 (12%)	12 (19%)	0.652
Laboratory data				
eGFR < 45 mL/min/1.73 m ²	4 (4%)	12 (71%)	1 (2%)	4.10E-20
MRI findings				
DSWMH ≥ 3	48 (42%)	16 (94%)	44 (69%)	2.17E-05

Strictly deep or infratentorial CMBs were significantly associated with a history of hypertension, dyslipidemia, cardiac disease, and diabetes mellitus.

Table 3 Use of antithrombotic therapy among CMB-positive patients (n = 90)

	deep n=113	lobar n=17	mixed n=64	P-value
Antiplatelet agents (n=42)	8 (7%)	12 (71%)	22 (34%)	2.46E-10
Anticoagulants (n=40)	30 (27%)	2 (12%)	8 (13%)	0.003
Antiplatelet + Anticoagulants	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0.484
Two antiplatelet	0 (0%)	0 (0%)	6 (9%)	0.002

The proportion of patients receiving antiplatelet therapy was higher in those with strictly lobar CMBs. In contrast, anticoagulant use was more frequent in patients with strictly deep or infratentorial CMBs.

が有意差をもって高かった。

過去の報告では、CMBs 発現のリスク因子は高血圧、糖尿病、男性、高齢、喫煙、腎機能障害とされる。CMBs を誘因とした脳出血発症のリスク因子はアスピリンの服用、組織プラスミノゲン活性化因子 (tissue plasminogen activator : tPA)、CMBs 多発 (> 5)、アジア人であることとされる⁴⁾。3 分類とも高血圧と高齢であることを CMBs 発現のリスク因子とするが、部位別には strictly lobar CMBs は ApoE ε 4 (apolipoprotein 4) アレルや大脳皮質容積の低下、strictly deep or infratentorial CMBs は心血管リスク因子、白質病変、ラクナ梗塞との関連性が高いとされる⁶⁾。

本研究では、CMBs 保有者に脂質異常症や DSWMH ≥ 3 の割合が高いこと、strictly lobar CMBs で eGFR $< 45 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ の割合が高いこと、strictly deep or infratentorial CMBs で抗凝固薬内服が多いことが示された。これらの関連は既報では十分に検討されておらず、本研究で確認された新規の所見である。Strictly deep or infratentorial CMBs 群で心疾患や抗凝固薬内服の割合が高かった背景として、心房細動などの血栓塞栓症に対する抗凝固療法が行われている可能性が考えられる。これらの症例では高血圧性細動脈硬化が存在しやすく、主幹動脈から分岐する穿通枝領域に微小血管障害が生じやすいことが考えられた。

病理学的に脳出血と CMBs は同様の micro-angiopathy に関与する⁷⁾。CMBs の原因は、CAA と HA に分類される。神経疾患として前者はアルツハイマー病、後者は脳血管障害との関連がある³⁾。病理学的に CAA はアミロイド血管障害に伴うアミロイド沈着が検出される⁸⁾。一方、HA は高血圧性細動脈硬化症および脂肪硝子変性に伴

い破綻した細小動脈壁から露出し、沈着したヘモジデリンを捉えたものとされる⁹⁾。

認知症や CAA に関連する白質病変として DSWMH がある。CMBs 多発例ではより DSWMH の程度が強くなるとされ¹⁰⁾、本研究においても DSWMH の程度と CMBs の数における関係性を評価する必要がある。Strictly lobar CMBs の解剖学的な出血部位は、皮質枝と穿通枝に分類される。前者は CAA と関連し、後者は HA との関連が報告される。アミロイド沈着は皮質血管から始まり、皮質下、白質深部へ進行すると報告がある¹¹⁾。Strictly lobar CMBs はアミロイド陽性の血管壁の肥厚が原因とされ、認知症や CAA によるアミロイドアンギオパチー関連皮質下出血の前病変として DSWMH と同様に関連性がある。一方、脳主幹動脈から直接分岐する穿通枝は、皮質枝よりも圧が高く高血圧への曝露が強い。皮質枝病変が進行すると穿通枝領域まで進展し、やがて両者が病態的にオーバーラップすると考えられる。したがって、strictly lobar CMBs の一部は strictly deep or infratentorial CMBs と同じ病理学的背景をもつと考えられる⁴⁾。

脳出血例の CMBs 保有と服用している抗血小板薬の検討では、アスピリンの服用例で CMBs 保有率が有意に高い¹²⁾。Biffi らの報告においても、アスピリン服用例では CMBs の数に従って皮質-皮質下出血発症率が高くなるため¹³⁾、CMBs 保有者への積極的なアスピリンの使用による出血合併症には注意が必要である。また、ワルファリンカリウム服用にて CMBs が増加するという報告がある¹⁴⁾。一方、新規抗凝固薬 (novel oral anticoagulants : NOAC) 服用時に起きた脳出血はワルファリンカリウム服用時と比較して血腫量

が少なく、血腫増大率や死亡率も低く予後良好とされる¹⁵⁾。したがって、CMBs 保有例ではワルファリンカリウムより NOAC の使用が望ましい。本研究では CMBs 保有者が発症する脳出血の要因として基礎疾患は過去の報告と類似したが、strictly deep or infratentorial CMBs に対するワルファリンカリウムの服用例は少なく評価が困難であった。しかし、NOAC 服用例が多く、今後は NOAC と CMBs 保有例での脳出血発症との関連性に関して研究が必要と考えられる。病理学的背景に基づいて、脳出血発症機序やリスク因子が異なると考えられるため、解剖学的に CAA あるいは HA 関連 CMBs 保有者に分類することで、病理学的背景によって、予防法に違いがあるかもしれない。

CAA 関連 CMBs 保有者に対してリスク因子を伴う場合は、アスピリン服用による出血合併症に

注意が必要である。また、HA 関連 CMBs 保有者に対してリスク因子を伴う場合は、抗凝固薬の使用による出血合併症に注意が必要である。

V. 結 語

本研究では、脳出血症例における CMBs の分布に応じて、背景因子や抗血栓薬使用に特徴的な相違が見られた。これらの所見は、CMBs の部位が異なる病態基盤を反映する可能性を示唆している。CMBs 保有者において脳出血の予防を考える際には、基礎疾患の適切な管理に加え、CMBs の分布と背景病態を踏まえた抗血栓薬の慎重な適応判断が重要と考えられる。

COI

筆者は本論文に関して開示すべきCOIはない。
倫理審査委員会の承認を得た (TGE02911-071)。

文献

- 1) 頭部MRI検査. 39-40 (日本脳ドック学会 脳ドックのガイドライン2019改訂委員会編:脳ドックのガイドライン2019 改訂第5版. 響文社, 北海道, 2019)
- 2) Imaizumi T, et al: Dotlike hemosiderin spots on T2*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence: a prospective study. J Neurosurg 101: 915-20, 2004
- 3) 薬師寺祐介, 原英夫: 脳出血治療の最新治験 微小脳出血: その意義と管理. 臨床神経 52: 1106-9, 2012
- 4) 今泉俊雄: Cerebral microbleedsの成因と臨床. 脳卒中 35: 397-405, 2013
- 5) 10. 脳アミロイド血管症. 124-6 (日本脳卒中学会 脳卒中ガイドライン委員会編:脳卒中治療ガイドライン2021 [改訂2023]. 協和企画, 東京, 2023)
- 6) Graff-Radford J, et al: Neuroimaging Correlates of Cerebral Microbleeds: The ARIC Study (Atherosclerosis Risk in Communities) . Stroke 48: 2964-72, 2017
- 7) Shoamanesh A, et al: Cerebral microbleeds: histopathological correlation of neuroimaging. Cerebrovasc Dis 32: 528-34, 2011
- 8) Greenberg SM, et al: Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. Lancet Neurol 8: 165-74, 2009
- 9) Fazekas F, et al: Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. AJNR Am J Neuroradiol 20: 637-42, 1999
- 10) Yamada S, et al: Periventricular and deep white matter leukoaraiosis have a closer association with cerebral microbleeds than age. Eur J Neurol 19: 98-104, 2012
- 11) 今泉俊雄ほか: 総論『Cerebral microbleedsの成因と臨床II』. 脳卒中 42: 375-82, 2020
- 12) Naka H, et al: Antiplatelet therapy as a risk factor for microbleeds in intracerebral hemorrhage patients: analysis using specific antiplatelet agents. J Stroke Cerebrovasc Dis 22: 834-40, 2013
- 13) Biffi A, et al: Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. Neurology 75: 693-8, 2010
- 14) Saito T, et al: Non-vitamin k antagonist oral anticoagulants do not increase cerebral microbleeds. J Stroke Cerebrovasc Dis 24: 1373-7, 2015
- 15) Takahashi H, et al: Intracerebral Hematoma Occurring During Warfarin Versus Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Therapy. Am J Cardiol 118: 222-5, 2016

The Effect of Cerebral Microbleeds in Patients With Intracerebral Hemorrhage

Akiko MARUTANI

Department of Neurosurgery, Suita Tokushukai Hospital

Cerebral microbleeds (CMBs) are important neuroimaging markers associated with stroke and intracerebral hemorrhage (ICH). We examined clinical factors in 250 patients who underwent magnetic resonance imaging (MRI) prior to the onset of intracerebral hemorrhage. Patients were classified according to the presence and distribution of CMBs as strictly lobar, strictly deep or infratentorial, or mixed. The results demonstrated that the distribution patterns of CMBs were associated with distinct clinical background factors and differed in the use of antithrombotic drugs. These findings provide new insights into the factors related to ICH in individuals with CMBs.