<原 著>

高齢者における MRI 上の PVHIS と 脳血管透過性の異常について

山口 克彦*** 田中由利子*** 久保 秀樹***
高木 泰*** 立川 信三* 勝沼 英宇**

<要 約> 高齢者(47例, 平均年齢79.9歳)の MRI 上の SE 像 (TR 2,000msec, TE 40msec) における側脳室周囲の高吸収域 (PVHIS: periventricular high intensity signal) と脳血管透過性の異常を知るために以下の検討を行った。まず, MRI 上の PVHIS をその広がりによって3群に分類した。すなわち, Mild 群 (20例), Moderate 群 (18例), Severe 群 (9例) である。また, 血清アルブミン値, 髄液アルブミン値, 血清 IgG 値, 髄液 IgG 値を測定し髄液・血清アルブミン比 (Alb ratio), 髄液・血清 IgG 比 (IgG ratio) 等を求め, これらの値を脳血管透過性の指標として3群間の比較検討を行った。血清アルブミン値, 髄液アルブミン値, 血清 IgG 値, 髄液 IgG 値, IgG ratio において, それぞれ3群間には統計学的に有意差はなかった。Alb ratio に関して Mild 群と Moderate 群, Moderate 群と Severe 群の間には有意差はなかったが, Mild 群と Severe 群の間には統計学的に有意差 ($p < 0.05$) を認めた。また, Severe 群においては, 他の2群に比し脳梗塞 (5/9), 高血圧症 (8/9), 痴呆 (7/9) の疾患を有する症例が多かった。中枢神経系における免疫産生の有無を見る IgG index においても3群間に統計学的に有意差はなかった。

これらのことより MRI 上大脳白室病変を示す PVHIS は, 高血圧症, 脳梗塞等の様々な病態で高度, 広範囲に認められ, PVHIS における脳血管透過性の亢進は, 低灌流等の多元因子による白質穿通枝の循環不全により血管内皮細胞の障害に起因すると思われる。

Key words : 高齢者, MRI, PVHIS (periventricular high intensity signal), 脳血管透過性, 髄液・血清アルブミン比

緒 言

MRI は組織間の緩和時間の差を利用して優れたコントラスト分解能を有しているために正常脳組織と病巣の描出や灰白質や白質の区別を明瞭に出来る点などで, 従来の X 線 CT を凌駕する。通常, CT で認められる側脳室周囲の低吸収域は, 特に MRI の T_2 強調像で見ると CT 像より更に大きい側脳室周囲白質の高信号域 (periventricular high intensity signal 以下, PVHIS と略す) として認められる。このことは MRI がプロトン (1H) 密度に関連し, 単に組織内の水分量だけでなく, 水とかわる生体組織の状態を反映して

いるためと思われる。さらに, 頭蓋内において脳梗塞等で虚血が著しいときは, 血管内皮細胞における tight junction の解放が, また, 一過性の脳虚血などの障害でも transcytosis の促進により脳血管透過性が亢進を示し, 血液脳関門の破壊につながっているとされている。

今回, 我々は高齢者において MRI における PVHIS の程度と, 髄液, 血清アルブミン等を測定しこれらの比から脳血管透過性の指標を求め検討をおこなったので報告する。

対象及び方法

対象としたのは当院入院患者47例(男15例, 女32例, 平均年齢79.9歳)である。使用した MRI は東芝 MRI-22A, 0.22T (常伝導) であり, CT 同様に水平断で撮影し, 各スライス幅5mm で撮像条件は SE (spin echo) 法にて TR 2,000msec, TE 40msec を用いた。ここで

K. Yamaguchi***, Y. Tanaka***, H. Kubo***, Y. Takagi***, S. Tachikawa*: 立川総合病院表町病院内科*

H. Katsunuma**: 東京医科大学病院老年病学教室**
受付日, 1989. 5. 17: 採用日1989. 7. 20.

MRI 上における深部皮質下白質の PVHIS に影響を与えると思われる大脳皮質から皮質下に病変が及ぶような大梗塞例や脳出血例は除外した。すなわち、今回対象としたのは健常老人を含む痴呆老人や、基底核や放線冠にのみ小梗塞を認めた47例である。MRI による PVHIS の判定は、側脳室体部が最も大きく現れたスライス面にて行い、その広がりには Kinkel ら²⁾の方法に従い以下の 3 群に分けた。

Mild 群：側脳室周囲において前、後角、体部のいずれかの一部に小さな高信号域を認める群、Moderate 群：両側脳室周囲の前、後角、体部の白質に断片的な高信号域の集合を認める群、Severe 群：両側脳室周囲の白質全般に広がる高信号域を認める群に分類した。それぞれの群は各々 Mild 群20例(男 6 例、女14例、平均年齢75.8歳)、Moderate 群18例(男 7 例、女11例、平均年齢82.6歳)、Severe 群 9 例(男 2 例、女 7 例、平均年齢82.9歳)に分類できた。なお、3 群における脳梗塞、高血圧症、痴呆の有無に関しては表 1 に示す通りである。髄液採取は腰椎穿刺法にて行い、髄液と血

清はほぼ同時に採取した。髄液のアルブミン値は RIA2抗体法(ファルマシアアルブミン RIA)を用い、髄液、血清の IgG 値は免疫比濁法(N-抗血清 IgG)をそれぞれ用い測定した。これらの値を用い髄液・血清アルブミン比(髄液アルブミン値/血清アルブミン値より求めた。以下、Alb ratio と略す)、髄液・血清 IgG 比(髄液 IgG 値/血清 IgG 値より求めた。以下、IgG ratio と略す)を血管透過性の指標とし、また、中枢神経系における IgG 産生の指標である IgG index は以下の式より求めた。IgG index=(髄液 IgG 値/血清 IgG 値)×(血清アルブミン値/髄液アルブミン値)。

成 績

表 2 に結果を示す。

1) 血清、髄液におけるアルブミン値の比較

a) 血清アルブミンは Mild 群 $3,565 \pm 477 \text{mg/dl}$ 、Moderate 群 $3,333 \pm 446 \text{mg/dl}$ 、Severe 群 $3,409 \pm 683 \text{mg/dl}$ と統計学的に有意差は認めなかった。

b) 髄液アルブミンは Mild 群 $28.9 \pm 13.2 \times 10^{-3} \text{mg/dl}$ 、Moderate 群 $33.6 \pm 16.3 \times 10^{-3} \text{mg/dl}$ 、Severe 群 $52.4 \pm 35.0 \times 10^{-3} \text{mg/dl}$ と Severe 群において高値を示したが統計学的に有意差はなかった。

c) Alb ratio は Mild 群 $8.02 \pm 3.13 \times 10^{-3}$ 、Moderate 群 $10.20 \pm 5.75 \times 10^{-3}$ 、Severe 群 $14.58 \pm 8.27 \times 10^{-3}$ であり、統計学的には Mild 群と Moderate 群、Moderate 群と Severe 群の間には有意差はなかったが、Mild 群と Severe 群の比較においては有意差($p < 0.05$)が認められた。

2) 血清、髄液における IgG 値の比較

表 1 対象

	No.	Age	M/F	CI	HT	Dem.
Mild	20	75.8	6/14	3/20	8/20	6/20
Moderate	18	82.6	7/11	5/18	8/18	13/18
Severe	9	82.9	2/ 7	5/ 9	8/ 9	7/ 9
Total	47	79.9	15/32	13/47	24/47	26/47

M/F: Male/Female, CI: Cerebral Infarction
HT: Hypertension, Dem.: Dementia

表 2 結果

	S-Alb mg/dl	CSF-Alb $\times 10^{-3} \text{mg/dl}$	Alb ratio $\times 10^{-3}$	S-IgG mg/dl	CSF-IgG $\times 10^{-3} \text{mg/dl}$	IgG ratio $\times 10^{-3}$	IgG-Index
Mild	3565 ± 477	28.9 ± 13.2	8.02 ± 3.13	1675 ± 693	6.56 ± 3.60	4.04 ± 1.98	0.51 ± 0.14
Moderate	3333 ± 446	33.6 ± 16.3	10.2 ± 5.75	1727 ± 579	7.69 ± 2.67	5.26 ± 3.88	0.52 ± 0.12
Severe	3409 ± 683	52.4 ± 35.0	14.58 ± 8.27	1469 ± 456	12.01 ± 8.06	8.07 ± 5.19	0.54 ± 0.08
Mild-Moderate	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Moderate-Severe	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Mild-Severe	NS	NS	$P < 0.05$	NS	NS	NS	NS

NS: not significant

図1 Mild群, 84歳, 女.

図2 Moderate群, 83歳, 女.

a) 血清 IgG は Mild 群 $1,675 \pm 693 \text{ mg/dl}$, Moderate 群 $1,727 \pm 579 \text{ mg/dl}$, Severe 群 $1,469 \pm 456 \text{ mg/dl}$ であり各々の群に統計学的有意差はなかった。

b) 髄液 IgG では Mild 群 $6.56 \pm 3.60 \times 10^{-3} \text{ mg/dl}$, Moderate 群 $7.69 \pm 2.67 \times 10^{-3} \text{ mg/dl}$, Severe 群 $12.01 \pm 8.06 \times 10^{-3} \text{ mg/dl}$ であり 3 群間には有意差は認めなかった。

c) IgG ratio は Mild 群 $4.04 \pm 1.98 \times 10^{-3}$, Moderate 群 $5.26 \pm 3.88 \times 10^{-3}$, Severe 群 $8.07 \pm 5.14 \times 10^{-3}$ で統計学的に有意差はなかった。

3) IgG Index の比較

Mild 群 0.51 ± 0.14 , Moderate 群 0.52 ± 0.12 , Severe 群 0.54 ± 0.08 で 3 群間に統計学的な有意差は認めなかった。

症例呈示

Mild 群 : 84歳, 女 (図1)

脳梗塞 (-), 高血圧症 (+), 痴呆 (-) の症例で, 血清アルブミンは $4,020 \text{ mg/dl}$, 髄液アルブミンは $33.1 \times 10^{-3} \text{ mg/dl}$, Alb ratio は 8.2×10^{-3} , 血清 IgG は $1,464 \text{ mg/dl}$, 髄液 IgG は $5.7 \times 10^{-3} \text{ mg/dl}$, IgG ratio は 3.9×10^{-3} , IgG Index は 0.48 であった。

Moderate 群 : 83歳, 女 (図2)

脳梗塞 (-), 高血圧症 (-), 痴呆 (+) の症例で, 血清アルブミンは $3,780 \text{ mg/dl}$, 髄液アルブミンは $41.0 \times 10^{-3} \text{ mg/dl}$, Alb ratio は 10.9×10^{-3} , 血清 IgG は $1,925 \text{ mg/dl}$, 髄液 IgG は $10.1 \times 10^{-3} \text{ mg/dl}$, IgG

図3 Severe群, 80歳, 女.

ratio は 5.3×10^{-3} , IgG Index は 0.48 であった。

Severe 群 : 80歳, 女 (図3)

脳梗塞 (+), 高血圧症 (-), 痴呆 (+) の症例で, 血清アルブミンは $3,840 \text{ mg/dl}$, 髄液アルブミンは $42 \times 10^{-3} \text{ mg/dl}$, Alb ratio は 10.9×10^{-3} , 血清 IgG は $2,070 \text{ mg/dl}$, 髄液 IgG は $13.4 \times 10^{-3} \text{ mg/dl}$, IgG ratio は 6.5×10^{-3} , IgG Index は 0.60 であった。

考 察

MRI における PVHIS は多発性硬化症 (MS) 等における脱髄性疾患の他に、正常圧水頭症 (NPH) 等の髄液循環障害においても認められる。ことにクモ膜下出血後の NPH においては、脳底部のクモ膜下槽や大脳半球のクモ膜下腔の閉塞による髄液吸収障害により発生し、正常の髄液吸収路以外に吸収路を生じ、主に脳室上衣から脳組織内へ髄液が吸収 (transventricular absorption) されるような、いわゆる lesser pathway⁹⁾ が考えられており、それが PVHIS を反映するとされている。今回の検討において Metrizamide CT cisternography や infusion manometric test 等の CSF study は施行しなかったが、クモ膜下出血の既往を有する例はなく、CT 上 NPH の特徴の一つである脳表のクモ膜下腔の狭小化や消失を認める例はなかった。Sze ら⁴⁾ の報告によると MRI において健常老年者でも 30% の割合で、PVHIS を認めるとしている。また、Awad ら⁵⁾ によると老年者の高血圧症、脳虚血発作の既往を有する症例においては MRI 上 PVHIS を認める頻度がさらに高くなると報告している。

老年期において広範な側脳室周囲の白質病変を有する代表的な疾患として Binswanger 病 (progressive subcortical vascular encephalopathy: PSVE) がある。その確定診断には臨床症状、画像診断上の特異性がなく困難な面もある。その病因は加齢による脳の動脈硬化症に加え、変動する血圧や高血圧症による白質髄質枝の循環障害の他に、低栄養、高度の貧血、心肺不全等による全身性の低灌流や低酸素血症に由来し多元的である⁶⁾ とされている。

PVHIS の病理学的所見は Kirpatrick ら⁷⁾ は血管周囲変性 (état criblé), 毛細血管の拡張などとし、Awad ら⁸⁾ は局所灌流障害を伴う動脈壁の肥厚や、血管周囲腔における水分の貯留とした。これら病変は循環障害による軸索減少を伴う脱髄を特徴としている。

本研究においては MRI による PVHIS を Kinkel らの分類に従い Mild 群, Moderate 群, Severe 群の 3 群に分類した。47 例のうち基底核、放線冠等の小梗塞の既往を持つ例は 13 例 (27.7%)、高血圧症 24 例 (51.1%) であったが、3 群のうち Severe 群においては梗塞例 5/9 例 (55.6%)、高血圧症例 8/9 例 (88.9%) と高頻度に認められ、Awad らの報告を裏付けるものであった。

髄液アルブミンが血清に由来することが知られ、

Link ら⁹⁾ の報告以来、Alb ratio, IgG ratio は血液脳関門の機能評価のパラメーターとして用いられている。これら Alb ratio, IgG ratio を用いた臨床報告として、痴呆の大部分を占める MID 群, Alzheimer 群 (SDAT) 等の比較がある。Alafuzoff ら¹⁰⁾ によると MID 群が Alzheimer 群よりも Alb ratio が有意に高く、Leonardi ら¹¹⁾ は Alb ratio, IgG ratio とともに MID 群が Alzheimer 群より高く、両者ともに MID 群における血液脳関門の障害を指摘している。しかし、Elovaara ら¹²⁾ は Alzheimer 群と age matched した対照群と比較し、Alb ratio, IgG ratio はともに Alzheimer 群において有意に高値を示し、Alzheimer 群においても血液脳関門の障害があるとしている。今回の検討において、長谷川式簡易痴呆スケール, Mini Mental State Examination (MMS) を用い痴呆の評価は行ったが、痴呆の病型分類はその困難もあり施行しなかった。しかし、Severe 群において他の 2 群よりも痴呆患者が多い傾向にあった。Alb ratio において、Mild 群と Moderate 群, Moderate 群と Severe 群に有意差はなく、Mild 群と Severe 群において統計学的に有意差を示した。このことは MRI 上 PVHIS を両側脳室周囲の白質に高度に、また、広範囲に認める症例では血管透過性が亢進していることを示すものである。Tibbling ら¹³⁾ は 93 例を検討し、加齢と共に Alb ratio が上昇するとし、Reiber¹⁴⁾ は Alb ratio の正常範囲を 7.4×10^{-3} 以下としている。我々の 3 群はいずれの群においても Reiber の値を上回っている。その 1 つの理由として、対象例が平均 79.9 歳と非常に高齢であることに加え、さらに高血圧症や脳梗塞の既往を持つ者も対象に入れたためと思われる。

IgG ratio においても、Severe 群が他の 2 例より高値を示したが 3 群間に統計学的有意差はなかった。IgG ratio もまた血液脳関門の障害の指標として利用されるが、血清から髄液への蛋白移行は大部分毛細血管内皮細胞における Pinocytosis によるもので、その移行程度は分子量に反比例するとされて、低分子のものほど髄液へ移行し易く、分子量の大きな蛋白ではその半径の大きさが関与し半径の大きいもの程、髄液へ移行しにくいとされる。IgG は分子量 65,000、半径 53.4 Å とアルブミンよりどちらも大きいため、それを反映したものと思われる。

また、MRI 上の PVHIS が脳血管透過性の異常を示す例として Marshall ら¹⁵⁾ の報告がある。彼らは高齢者の MRI 上の PVHIS を神経病理学的に検討してお

り、それによると側脳室周囲白質等の切片標本に GFAP, IgG, Albumin の免疫組織化学染色を行い、反応性アストロサイトが選択的に陽性に染まったとし、血液脳関門の破壊を示唆している。これらは、深部白質梗塞巣より離れた部位における軸索変性に沿ったアストロサイトに認められたため isomorphic gliosis であるとし、この isomorphic gliosis における水分、蛋白量の増加が MRI 上の PVHIS を反映しているとしている。

また、MS 等において中枢神経組織内での免疫グロブリンが産生されることは知られている。IgG Index は血液脳関門破壊により血中から移行した IgG を除外し、中枢神経組織における IgG の産生の指標として用いられてきた。Tibbling ら¹³⁾の報告によると IgG index の正常範囲は 0.34~0.85 であるとし、Trotter ら¹⁶⁾は MS 患者の約 90% で IgG index の高値を認めたとしている。我々の 3 群の IgG index は正常範囲内にあり、IgG 産生を示さず、各群間においても統計学的有意差はなかった。

これらのことより、MRI 上大脳白質病変を示す PVHIS は、加齢、高血圧症、脳梗塞等の様々な病態で高度、広範囲に認められ、PVHIS における脳血管透過性の亢進は、低灌流等の多元因子による白質穿通枝の循環不全により血管内皮細胞の障害に起因すると思われる。

文 献

- 1) Sage JI, Van Uiter RL, Duffy TE: Early changes in blood brain barrier permeability to small molecules after transient cerebral ischemia. *Stroke* 15 : 46—50, 1984.
- 2) Kinkel WR, Jacobs L, Polachini I, Bates V, Heffner RR: Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's disease) computed tomographic, nuclear magnetic resonance, and clinical correlations. *Arch Neurol* 42 : 951—959, 1985.
- 3) Bering EA, Sato O: Hydrocephalus: Change in formation and absorption of cerebrospinal fluid within the cerebral ventricles. *J Neurosurg* 20 : 1050—1063, 1963.
- 4) Sze G, DeArmond S, Brant-Zawadzki M, Davis RL, Norman D, Newton TH: Foci of MRI signal (Pseudo lesions) anterior to the frontal horns: Histologic correlations of a normal

finding. *AJNR* 7 : 381—387, 1986.

- 5) Awad IA, Spetzler RF, Hodak JA, Awad CA, Carey R: Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke* 17 : 1084—1089, 1986.
- 6) 朝長政徳, 山之内博, 東儀英夫, 亀山正邦: 老年者にみられた Progressive subcortical vascular encephalopathy (Binswanger 型) の臨床病理学的検討. *脳卒中* 2 : 49—54, 1980.
- 7) Kirpatrick JB, Hayman LA: White-Matter lesions in MR imaging of clinically healthy brains of elderly subjects: Possible pathologic basis. *Neuroradiology* 162 : 509—511, 1987.
- 8) Awad IA, Johnson PC, Spetzler RF, Hodak AJ: Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. II. Postmortem pathological correlations. *Stroke* 17 : 1090—1097, 1986.
- 9) Link H, Tibbling G: Principles of albumin and IgG analysis in neurological disorders. II. Relation of the concentration of the proteins in serum and cerebrospinal fluid. *Scand J Clin Lab Invest* 37 : 391—396, 1977.
- 10) Alafuzoff I, Adolfsson R, Bucht G, Winblad B: Albumin and immunoglobulin in plasma and cerebrospinal fluid, and blood-cerebrospinal fluid barrier function in patients with dementia of Alzheimer type and multi-infarct dementia. *J Neurol Sci* 60 : 465—472, 1983.
- 11) Leonardi A, Gandolfo C, Caponnetto C, Arata L, Vecchia R: The integrity of the blood-brain barrier in Alzheimer's type and multi-infarct dementia evaluated by the study of albumin and IgG in serum and cerebrospinal fluid. *J Neurol Sci* 67 : 253—261, 1985.
- 12) Elovaara I, Icen A, Palo J, Erkinjuntti T: CSF in Alzheimer's disease. Studies on blood-brain barrier function and intrathecal protein synthesis. *J Neurol Sci* 70 : 73—80, 1985.
- 13) Tibblin G, Link H, Ohman S: Principles of albumin and IgG analyses in neurological disorders. I. Establishment of reference value. *Scand J Clin Lab Invest* 37 : 385—390, 1977.
- 14) Reiber H: The Discrimination between different blood-CSF barrier dysfunctions and

- inflammatory reaction of the CNS by recent evaluation graph for the profile of cerebrospinal fluid. J Neurol 224 : 89—99, 1980.
- 15) Marshall VG, Bradley WG, Marshall CE, Bhoopat T, Rhodes RH: Deep white matter infarction: Correlation of MRI imaging and histopathologic findings. Radiology 167 : 517—522, 1988.
- 16) Trotter JL, Brooks BR: Pathophysiology of cerebrospinal fluid immunoglobulins. Neurobiology of Cerebral Fluid. I. (Wood J H) : 465—486, Plenum Press, New York, 1980.

Abstract

Comparison Between PVHIS on the MRI and the Permeability of Brain Blood Vessels in Elderly Patients

Katsuhiko Yamaguchi***, Yuriko Tanaka***, Hideki Kubo***, Yasushi Takagi***,
Shinzou Tachikawa* and Hideyo Katsunuma**

The degree of PVHIS (periventricular high intensity signal) on the MRI was composed with the permeability of brain blood vessels using the cerebrospinal fluid (CSF)/serum ratio for albumin, and the CSF/serum ratio for IgG in elderly patients. The 47 elderly patients (mean age=79.9) were divided into three groups: (1) Mild group (20 cases, M:6, F:14, mean age=75.8), (2) Moderate group (18 cases, M:7, F:11, mean age=82.6), (3) Severe group (9 cases, M:2, F:7, mean age=82.9), in accordance with the degree of PVHIS on the MRI. The MRI was operated at a field strength of 0.22 tesla. The pulse sequence (used on all patients) had a repetition times (TR) of 2,000 msec and a time to echo (TE) of 40 msec. The levels of albumin and IgG in the serum and CSF were measured. The CSF/serum ratio for albumin was

used to analyze the permeability of the brain blood vessels in each group. There was no significant difference in the level of the serum albumin, the CSF albumin, the serum IgG, the CSF IgG and the CSF/serum ratio for IgG among the three groups. The same was found to be true for the IgG index which indicates the synthesis of immunoglobulin in the central nervous system. However, there was a statistically significant difference ($p<0.05$) in the CSF/serum ratio for albumin between groups (1) and (3). The increased CSF/serum ratio for albumin in the severe group indicated there were confluent lesions involving the entire extent of the periventricular white matter on the MRI. This suggested an increased permeability of brain blood vessels which revealed the dysfunction of the blood brain barrier due to affected cerebral endothelial cells in capillaries.

key words: *elderly patients, MRI, PVHIS (periventricular high intensity signal), permeability of brain blood vessels, CSF/serum ratio for albumin*
(Jpn J Geriat 26: 624—629, 1989)

* Department of Internal Medicine, Omotemachi Hospital, Tachikawa General Hospital

** Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical College Hospital