

図2 MRI検査を受けた動機

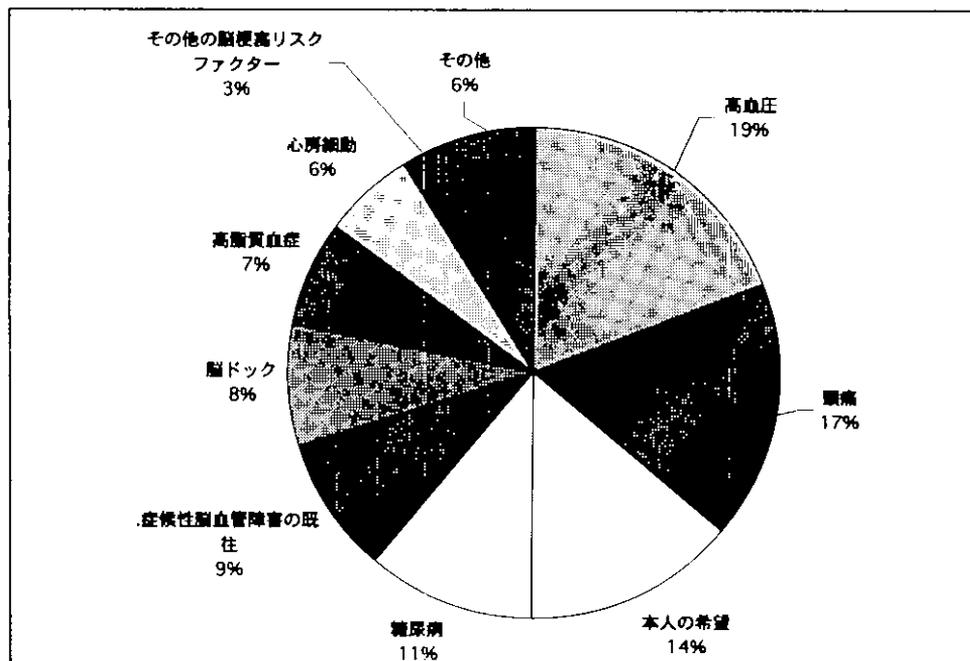


表1 危険因子（重複を含める）

	延べ人数	%
高血圧	205	57.6
高脂血症	126	35.4
なし	52	14.6
糖尿病	51	14.3
心疾患(心房細動を除く)	48	13.5
心房細動	28	7.9
頸動脈病変	10	2.8
その他	43	12.1

表2 危険因子の合併数

合併数	例数	%
5	0	0.0
4	11	3.1
3	40	11.2
2	108	30.3
1	185	52.0
0	12	3.4
計	356	100

表3 危険因子としての血圧

	例数	%
収縮期・拡張期高血圧	28	7.9
収縮期高血圧	59	16.6
拡張期高血圧	23	6.5
正常血圧	213	59.8
無回答	33	9.3
計	356	100.0

図3 収縮期血圧の分布

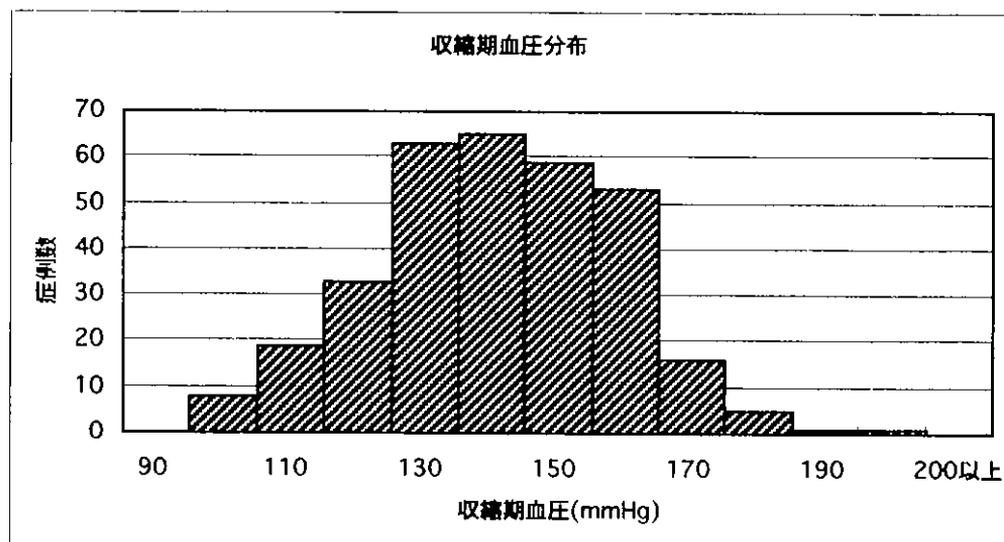


図4 拡張期血圧の分布

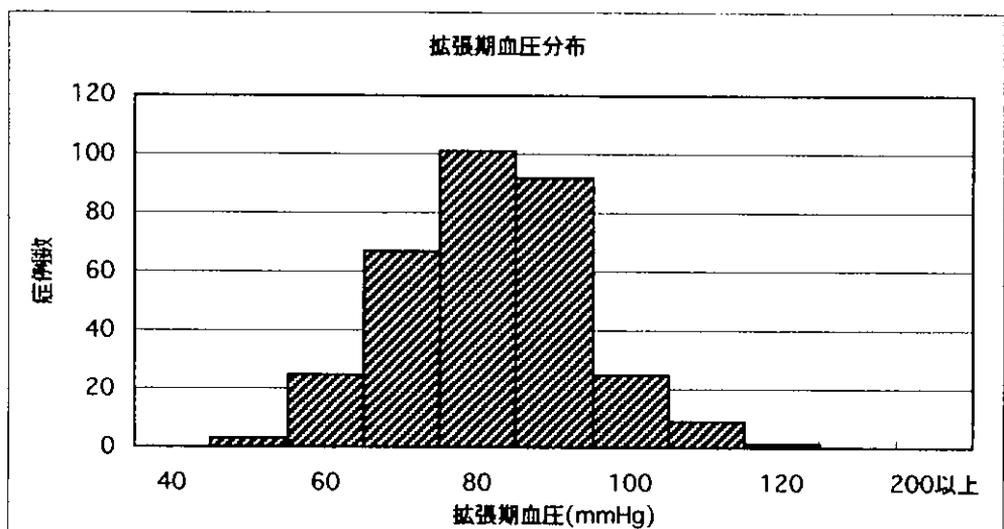


表4 喫煙とアルコール

	飲酒 (+)	飲酒 (-)	飲酒不明	計 (%)
喫煙 (+)	11.2	4.8	1.1	17.1
喫煙 (-)	17.7	57.6	0.3	75.6
喫煙不明	0.6	0.6	6.2	7.3
計 (%)	29.5	62.9	7.6	100

図5 降圧薬の内訳

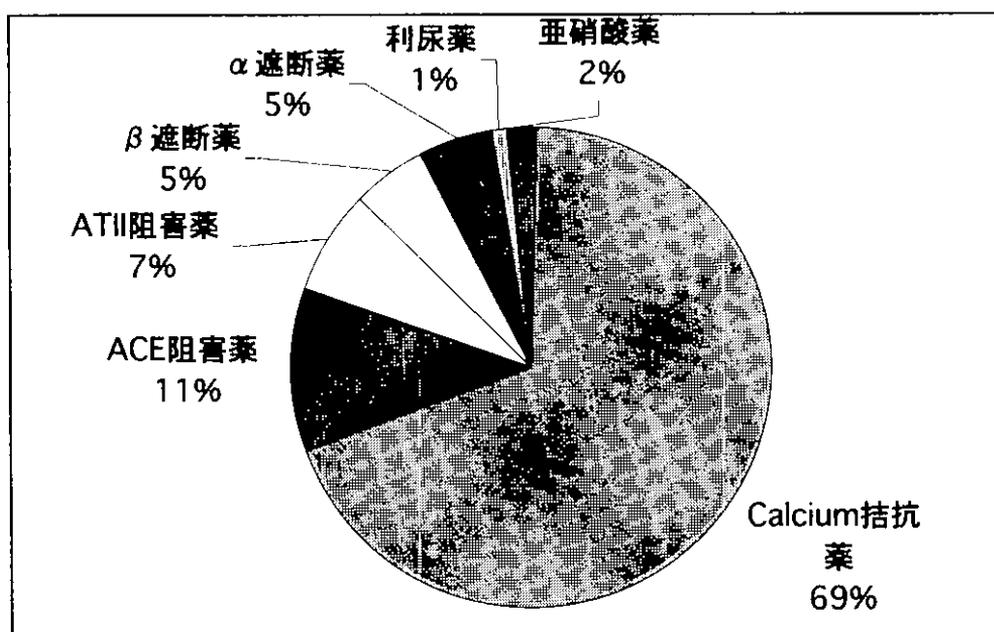


表5 抗血小板薬・抗凝固薬の使用状況

	症例数	%
無し	261	73.3
アスピリン 81 mg/日	39	11.0
チクロピジン 100 mg/日	5	1.4
チクロピジン 200 mg/日	28	7.9
アスピリン81 mg/日+チクロピジン100 mg/日	10	2.8
ワーファリン2 mg/日	13	3.7
合計	356	100

表 6 脳梗塞巣以外の病変

		症例数 (%)	
評価項目	区分	133例	
血管周囲腔	なし	4	(3.0)
	少	30	(22.6)
	中	43	(32.3)
	多	56	(42.1)
	計	133	
PVH	Grade 0	31	(23.3)
	Grade I	70	(52.6)
	Grade II	19	(14.3)
	Grade III	12	(9.0)
	Grade IV	1	(0.8)
	計	133	
DSWMH	Grade 0	9	(6.8)
	Grade 1	36	(27.1)
	Grade 2	54	(40.6)
	Grade 3	32	(24.1)
	Grade 4	2	(1.5)
	計	133	
出血性梗塞	なし	132	(99.2)
	あり	1	(0.8)
	計	133	
脳出血	なし	123	(92.5)
	あり	10	(7.5)
	計	133	
その他	なし	131	(98.5)
	あり	2	(1.5)
	計	133	

表7 梗塞巣の大きさによる検討

大きさ	有の例数 (%)	平均 ± S.D.
3<~ 5mm 未満	131 (98.5)	16.1 ± 13.9
5mm 以上	107 (80.5)	6.1 ± 6.5
10mm 以上	39 (29.3)	0.6 ± 1.2
15mm 以上	12 (9.0)	0.2 ± 0.8
20mm 以上	7 (5.3)	0.1 ± 0.5
全 体	132 (99.2)	22.3 ± 19.3

表8 梗塞巣の大きさおよび部位による検討

大きさ	3mm<~5mm未 満	5mm以上~	10mm以上~	15mm以上~	20mm以上~	全体(全ての 大きさ)
部位	平均 ± S.D.	平均 ± S.D.	平均 ± S.D.	平均 ± S.D.	平均 ± S.D.	平均 ± S.D.
01.白質(1F)	3.2 ± 3.9	1.2 ± 2.0	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.2	4.4 ± 5.4
01.白質(2P)	3.1 ± 3.8	1.3 ± 2.0	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.1		4.3 ± 5.2
01.白質(3T)	0.6 ± 1.2	0.4 ± 0.9	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.3	0.0 ± 0.2	1.0 ± 1.7
01.白質(4O)	0.1 ± 0.5	0.0 ± 0.1				0.1 ± 0.5
01.白質(全体)	7.0 ± 7.2	2.8 ± 3.7	0.2 ± 0.6	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.3	9.8 ± 10.2
03.半卵円中心F	2.6 ± 3.3	0.8 ± 1.5	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.1		3.3 ± 4.3
03.半卵円中心P	0.6 ± 1.1	0.3 ± 0.7	0.0 ± 0.3	0.0 ± 0.3	0.0 ± 0.3	0.8 ± 1.5
03.半卵円中心総	3.1 ± 3.8	1.1 ± 1.8	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.3	0.0 ± 0.3	4.2 ± 5.1
04.放線冠	3.3 ± 4.2	1.3 ± 1.8	0.2 ± 0.5	0.0 ± 0.3	0.0 ± 0.2	4.7 ± 5.4
05.内包(c:後脚)	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.1				0.0 ± 0.2
05.内包(c以外)	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1		0.2 ± 0.5
05.内包(全体)	0.2 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1		0.2 ± 0.6
06.尾状核	0.2 ± 0.7	0.0 ± 0.1				0.3 ± 0.7
07.被殻	1.2 ± 2.0	0.5 ± 0.9	0.1 ± 0.3	0.0 ± 0.3	0.0 ± 0.3	1.7 ± 2.5
08.淡蒼球	0.1 ± 0.3	0.1 ± 0.3				0.1 ± 0.5
09.外包	0.5 ± 0.8	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.1			0.6 ± 1.0
10.前交連周囲	0.0 ± 0.2					0.0 ± 0.2
11.視床	0.1 ± 0.5	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.1			0.2 ± 0.6
12.中脳	0.0 ± 0.2					0.0 ± 0.2
13.橋(a:底)	0.2 ± 0.7	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.1			0.3 ± 0.7
13.橋(a以外)	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1				0.0 ± 0.2
13.橋(全体)	0.3 ± 0.7	0.0 ± 0.2	0.0 ± 0.1			0.3 ± 0.7
14.延髄						
15.小脳	0.1 ± 0.4	0.1 ± 0.4	0.0 ± 0.3	0.0 ± 0.1		0.2 ± 0.7
99.部位全体	16.1 ± 13.9	6.1 ± 6.5	0.6 ± 1.2	0.2 ± 0.8	0.1 ± 0.5	22.3 ± 19.3

図6 性差と梗塞数、白質病変

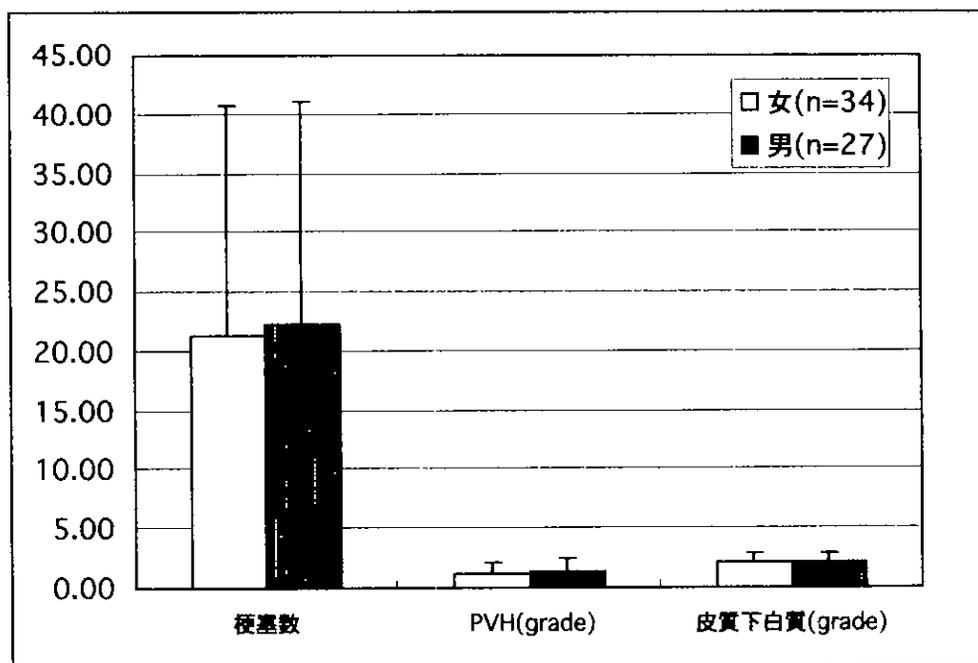


図7 高血圧と梗塞巣数

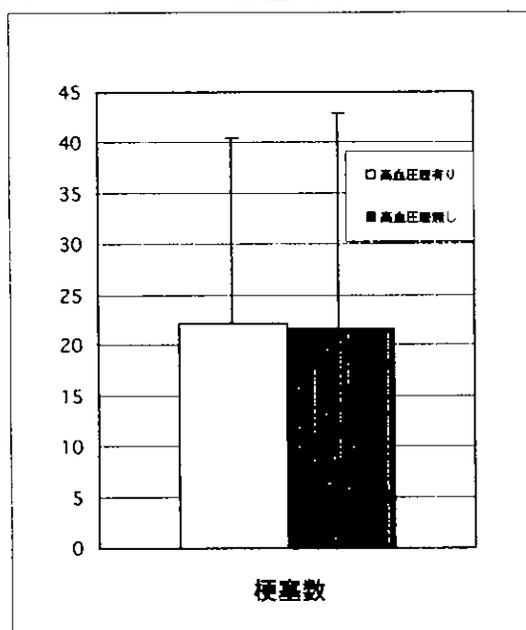


図8 高血圧と白質病変

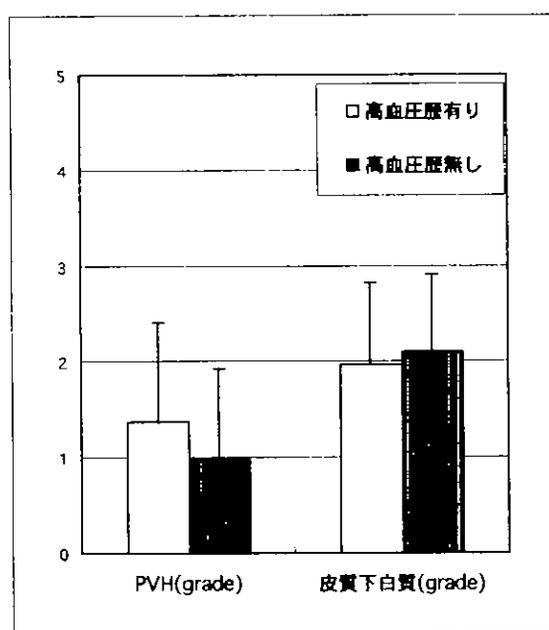


図9 抗血小板薬と梗塞巣数

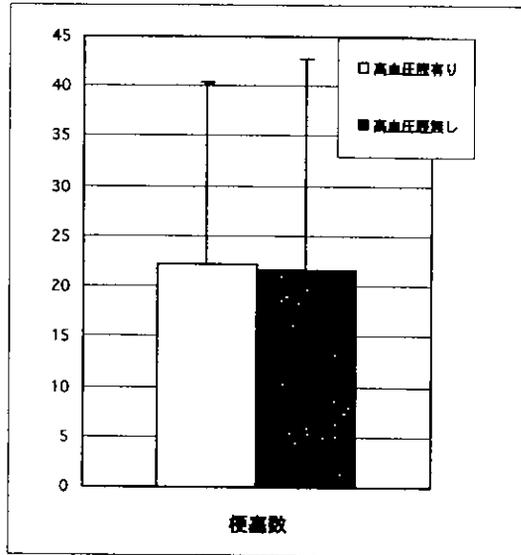


図10 抗血小板薬と白質病変

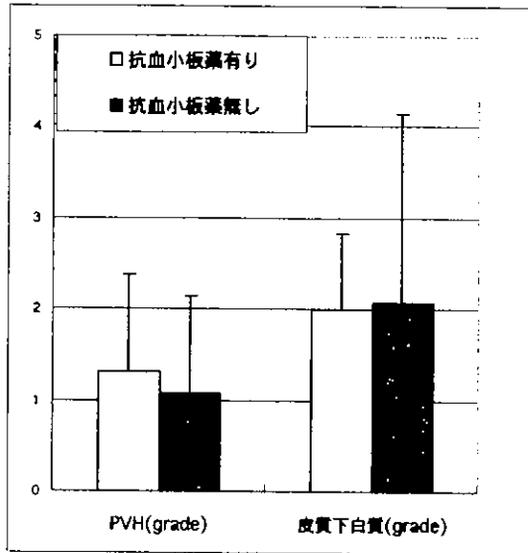


図11 高脂血症薬内服と梗塞巣数

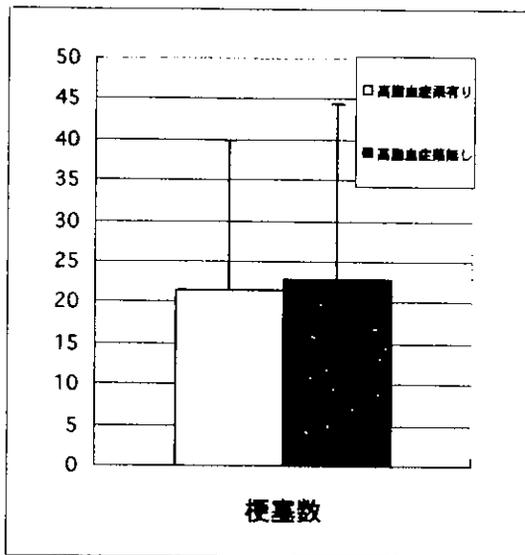


図12 高脂血症薬内服と白質病変

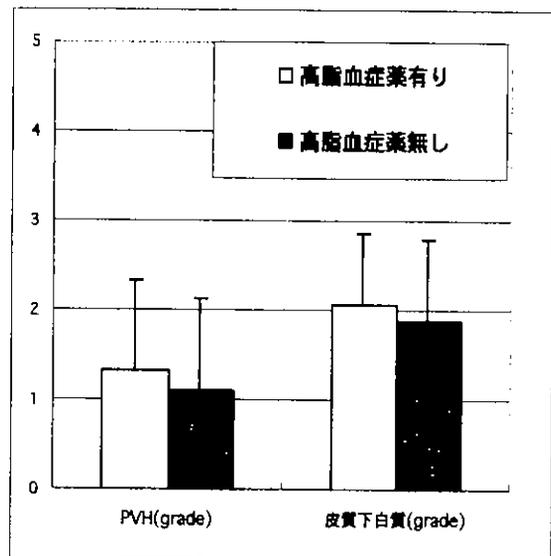
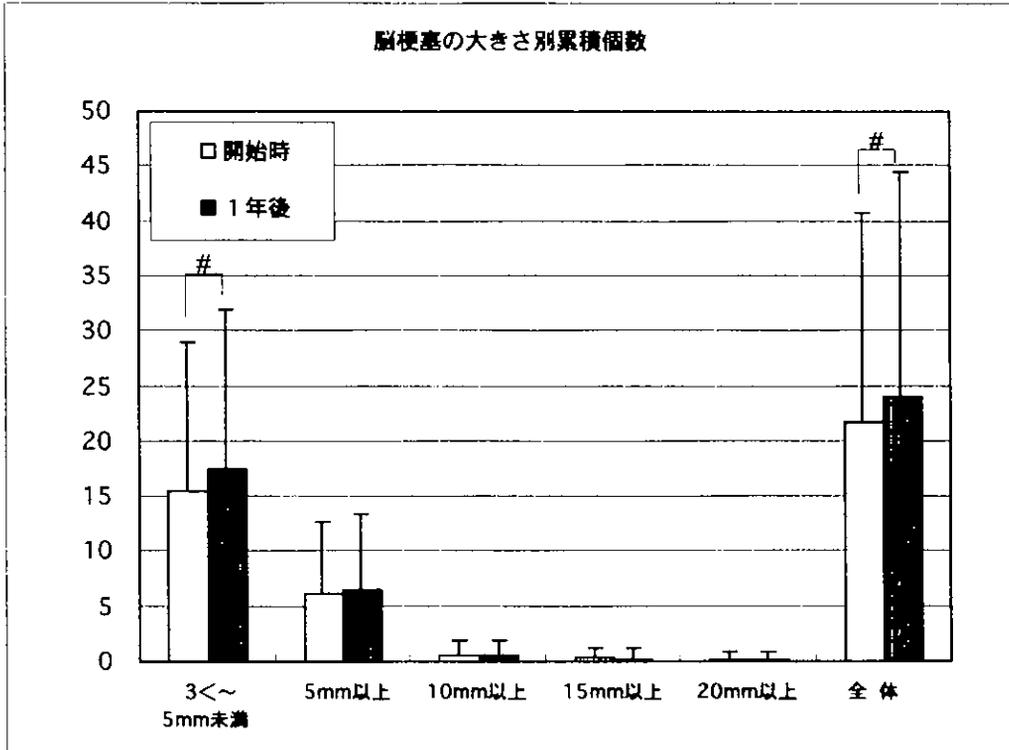


図13 脳梗塞巣の大きさ別累積個数の1年後の変化



(#: $p < 0.01$ at Wilcoxon signed rank test)

図14 脳梗塞巣の部位別平均個数の1年後の変化

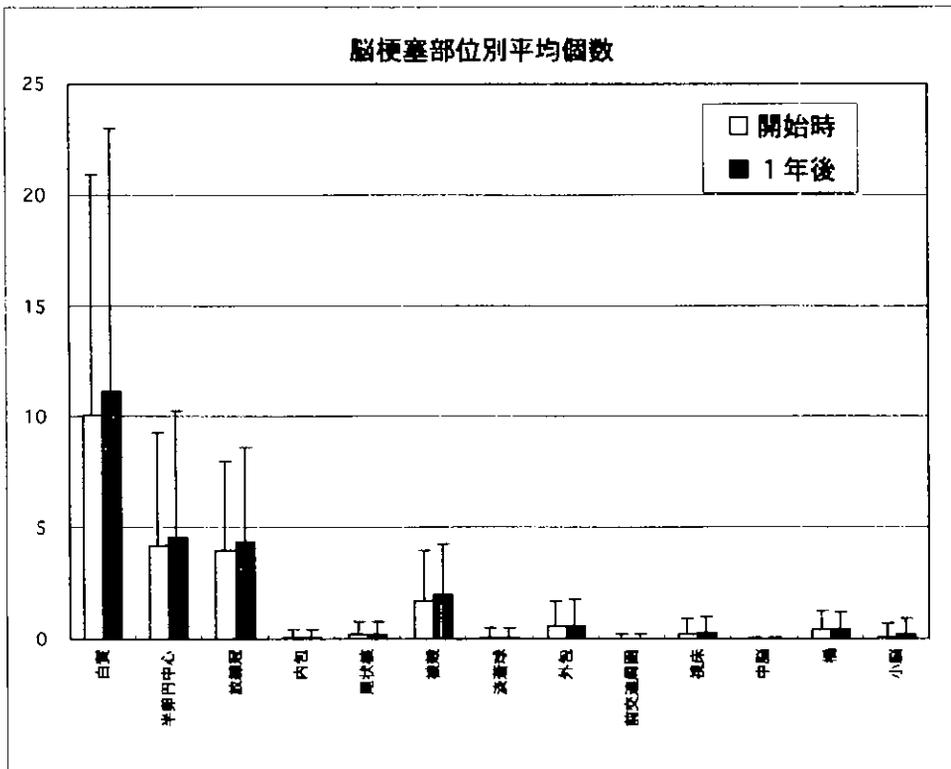


表9 梗塞巣の大きさおよび部位別病変の1年間の変化

部 位	全ての大きさの "脳梗塞"		5mm 以上(最大径)の "脳梗塞"		10mm 以上(最大径)の "脳梗塞"	
	開始時	1年後	開始時	1年後	開始時	1年後
01.白質(1F)	44 (72.1)	42 (68.9)	25 (41.0)	26 (42.6)	1 (1.6)	0
01.白質(2P)	38 (62.3)	44 (72.1)	26 (42.6)	25 (41.0)	4 (6.6)	4 (6.6)
01.白質(3T)	23 (37.7)	24 (39.3)	15 (24.6)	15 (24.6)	4 (6.6)	4 (6.6)
01.白質(4O)	4 (6.6)	3 (4.9)	0	0	0	0
01.白質(全体)	52 (85.2)	54 (88.5)	36 (59.0)	35 (57.4)	7 (11.5)	7 (11.5)
03.半卵円中心 F	46 (75.4)	46 (75.4)	21 (34.4)	22 (36.1)	1 (1.6)	2 (3.3)
03.半卵円中心 P	17 (27.9)	17 (27.9)	9 (14.8)	10 (16.4)	2 (3.3)	2 (3.3)
03.半卵円中心 T	48 (78.7)	48 (78.7)	24 (39.3)	26 (42.6)	3 (4.9)	4 (6.6)
04.放線冠	48 (78.7)	49 (80.3)	28 (45.9)	34 (55.7)	7 (11.5)	7 (11.5)
05.内包(c:後脚)	2 (3.3)	2 (3.3)	0	0	0	0
05.内包(c以外)	3 (4.9)	3 (4.9)	0	0	0	0
05.内包(全体)	5 (8.2)	5 (8.2)	0	0	0	0
06.尾状核	8 (13.1)	9 (14.8)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
07.被殻	36 (59.0)	38 (62.3)	18 (29.5)	22 (36.1)	2 (3.3)	3 (4.9)
08.淡蒼球	6 (9.8)	6 (9.8)	2 (3.3)	3 (4.9)	0	0
09.外包	17 (27.9)	17 (27.9)	6 (9.8)	8 (13.1)	2 (3.3)	2 (3.3)
10.前交連周囲	2 (3.3)	3 (4.9)	0	0	0	0
11.視床	8 (13.1)	9 (14.8)	3 (4.9)	2 (3.3)	0	0
12.中脳	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0	0	0
13.橋(a:底)	12 (19.7)	12 (19.7)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
13.橋(a以外)	3 (4.9)	3 (4.9)	1 (1.6)	1 (1.6)	0	0
13.橋(全体)	15 (24.6)	15 (24.6)	2 (3.3)	2 (3.3)	0	0
14.延髄	0	0	0	0	0	0
15.小脳	5 (8.2)	5 (8.2)	3 (4.9)	3 (4.9)	1 (1.6)	1 (1.6)
部位全体	61 ###	61 ###	47 (77.0)	48 (78.7)	14 (23.0)	16 (26.2)

※ 大きさ 0mm 以上～: 大きい方からの累積の例数及び%

図15 PVH gradingの1年間での変化

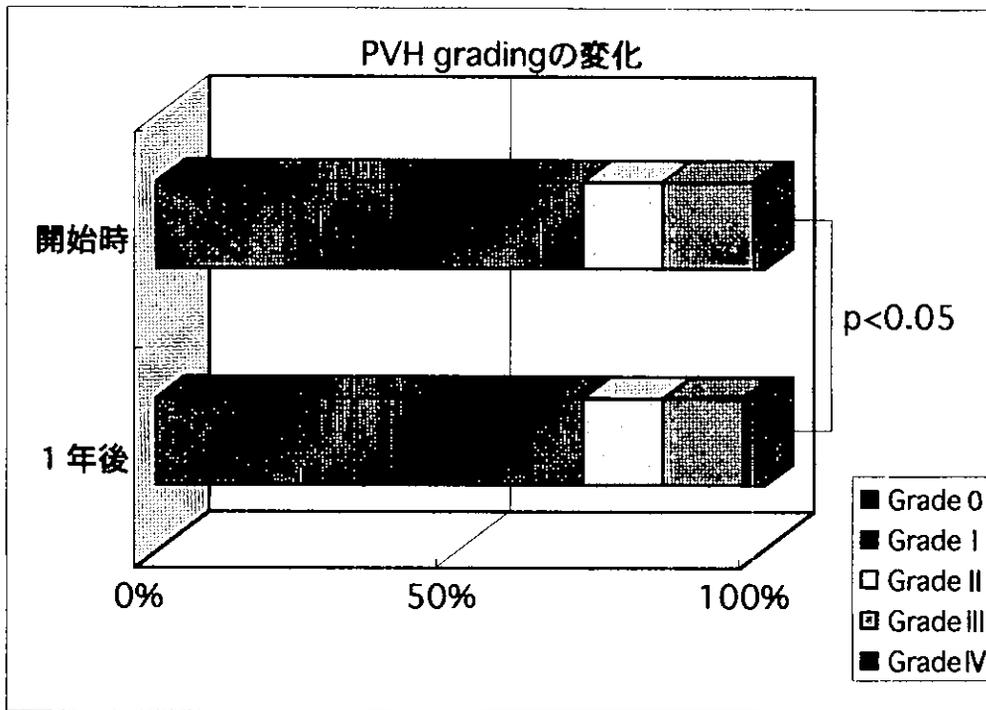


図16 DSWMH gradingの1年間での変化

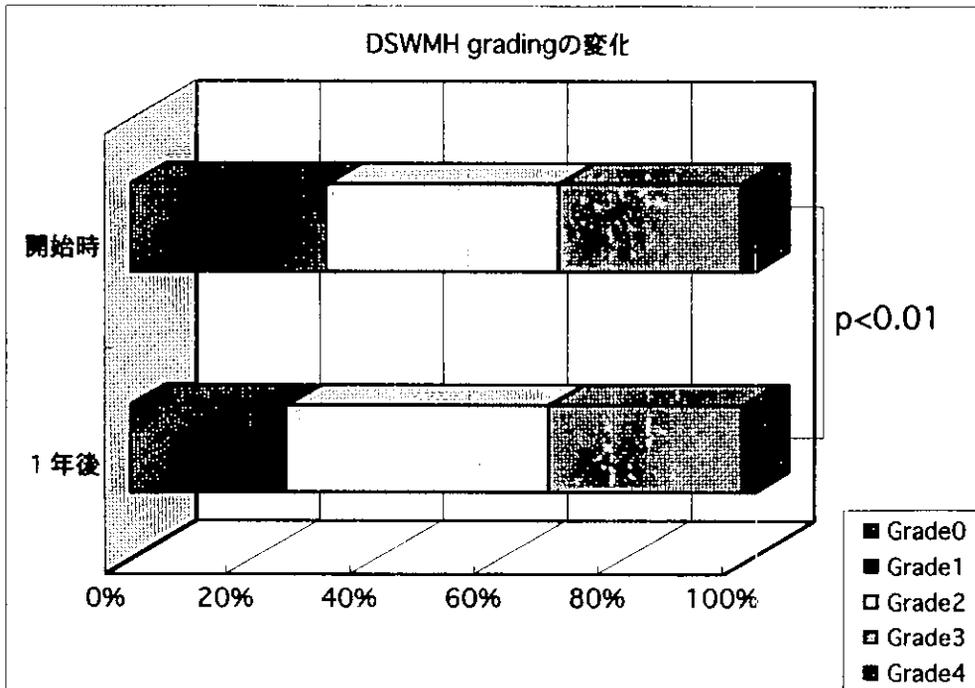


図17 性差で分けた梗塞数、白質病変の1年間の変化

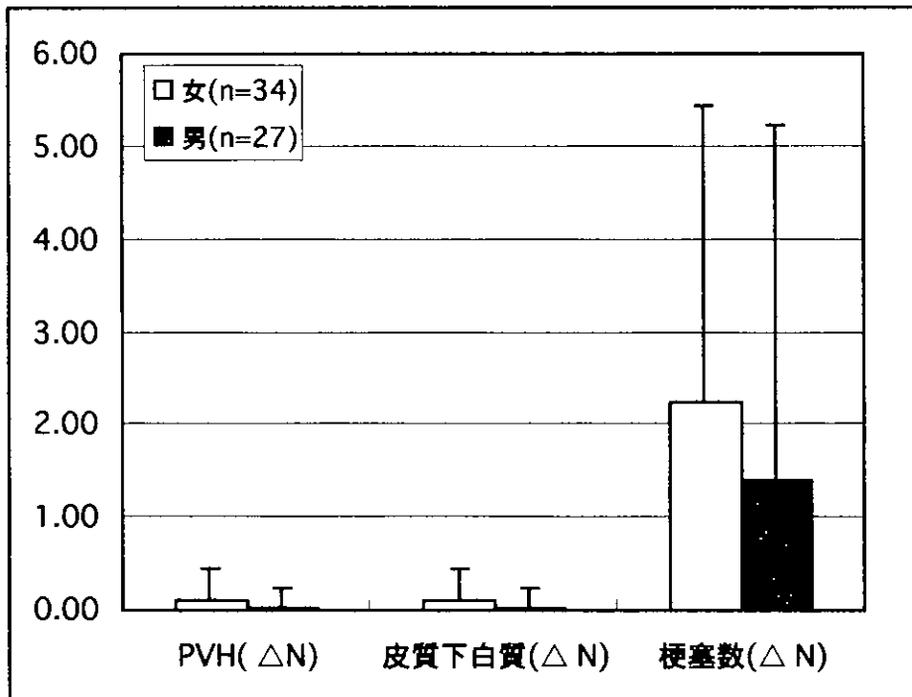


図18 高血圧の有無で分けたMRI像の1年間の変化

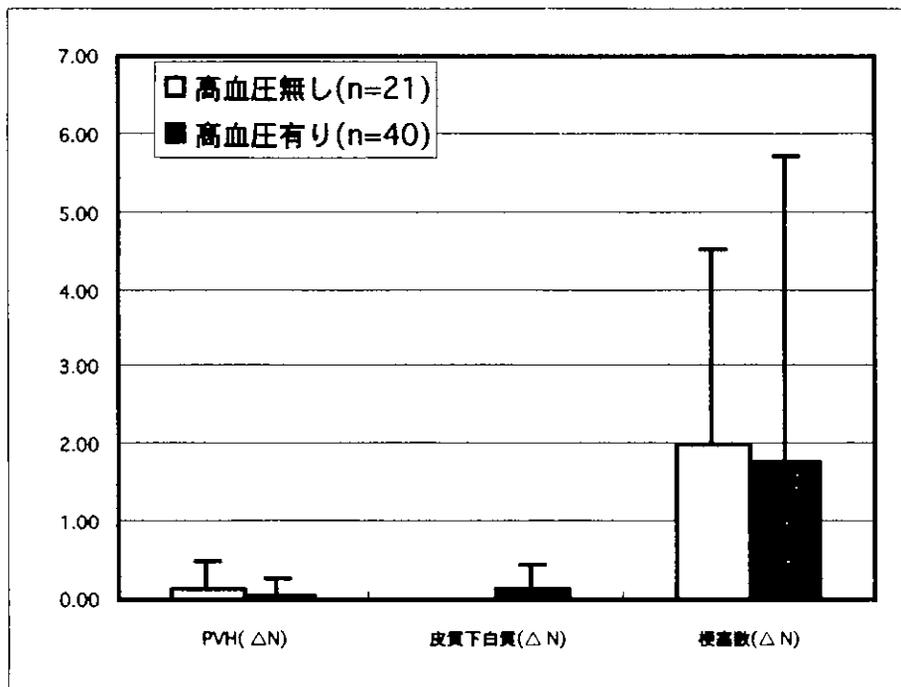


図19 総コレステロール値異常の有無で分けたMRI像の1年間の変化

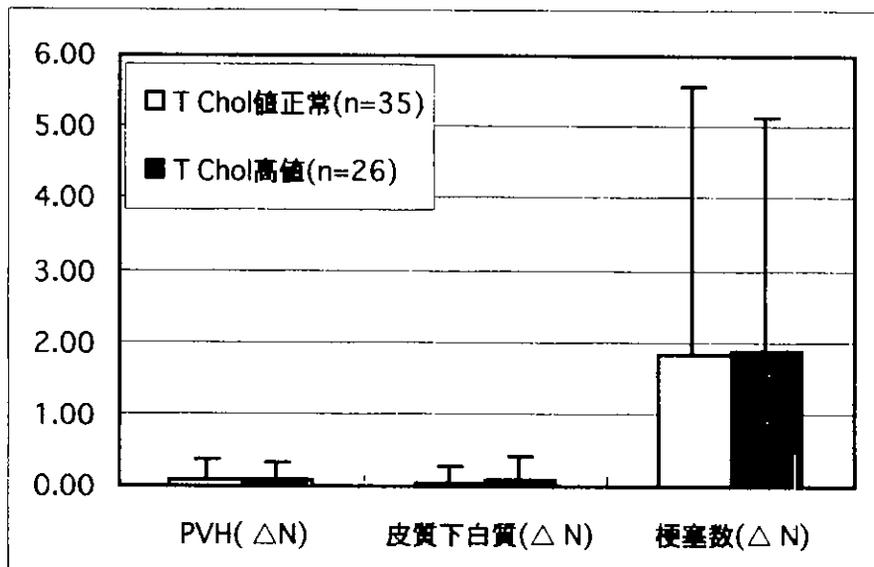


図20 HDLコレステロール値異常の有無で分けたMRI像の1年間の変化

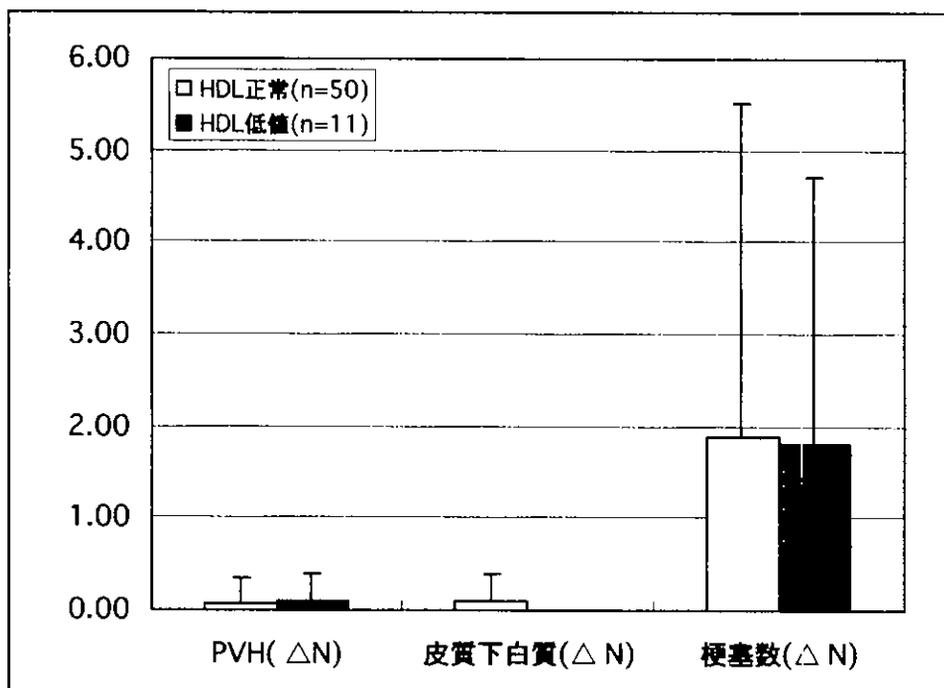


図21 中性脂肪値異常の有無で分けたMRI像の1年間の変化

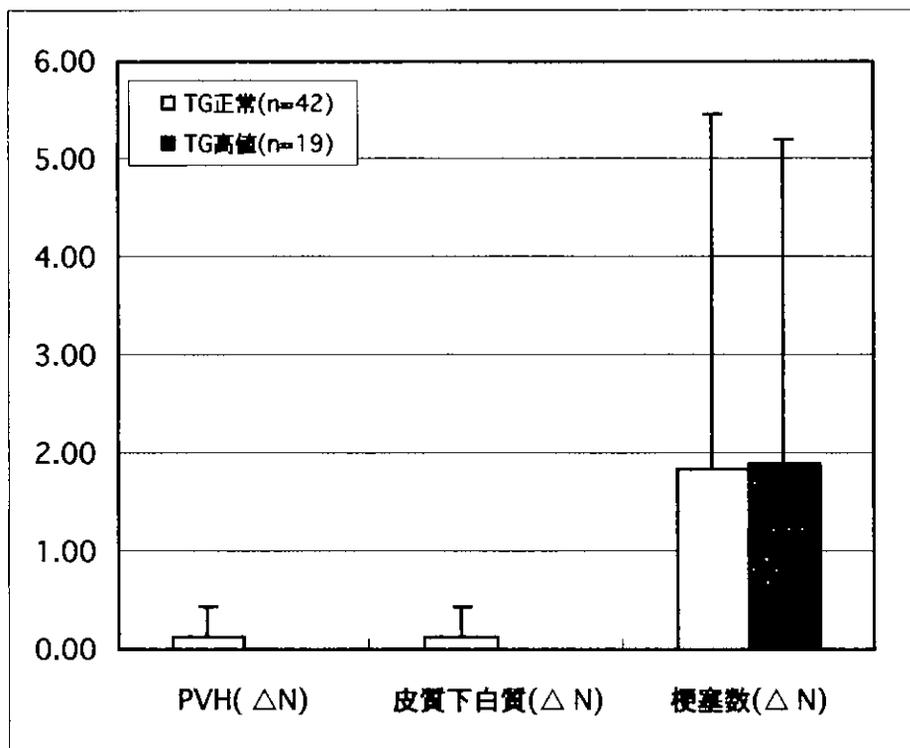


図22 空腹時血糖値異常の有無で分けたMRI像の1年間の変化

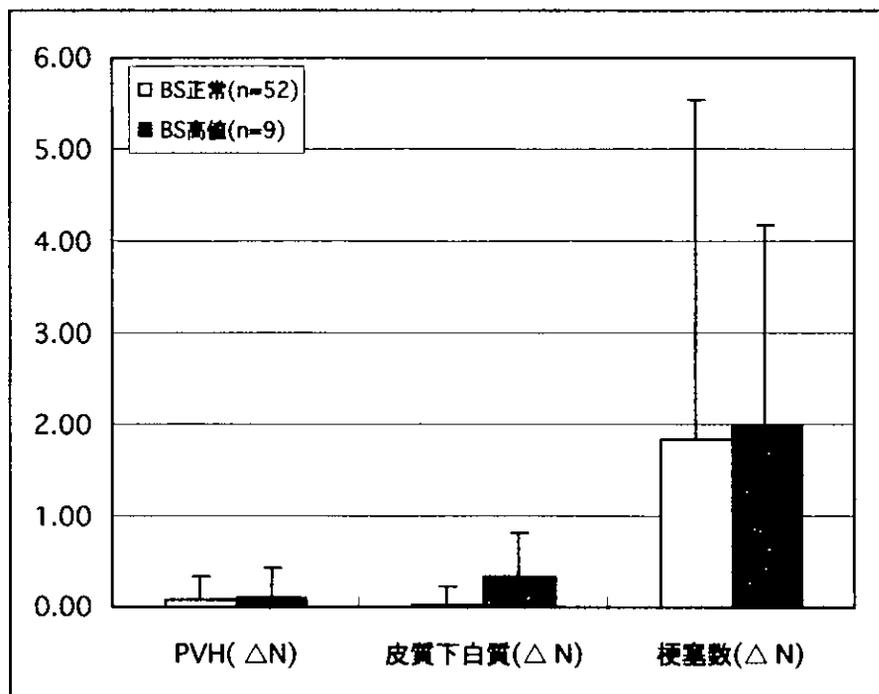


図23 降圧薬の有無で分けたMRI像の1年間の変化

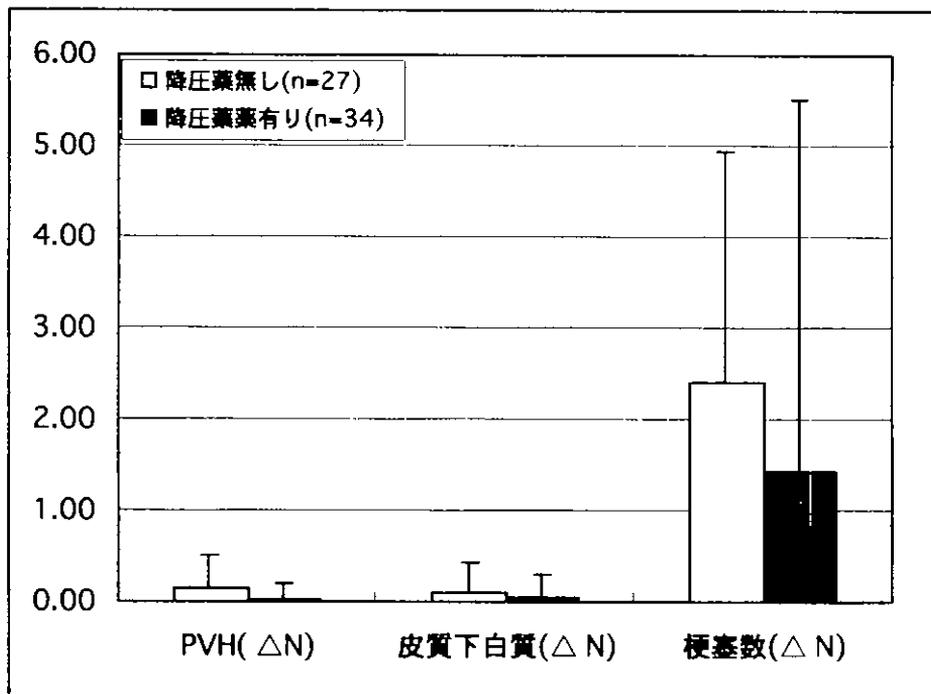


図24 高脂血症薬の有無で分けたMRI像の1年間の変化

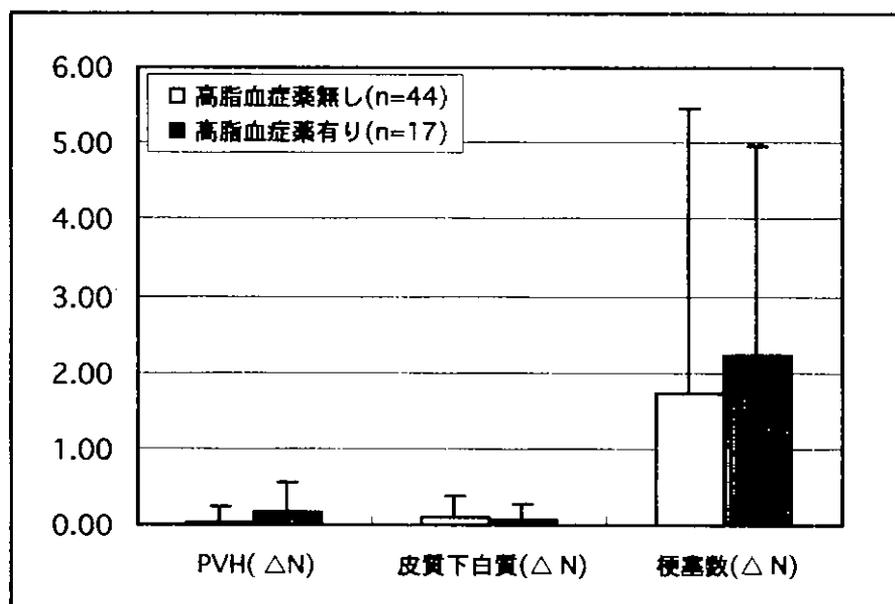
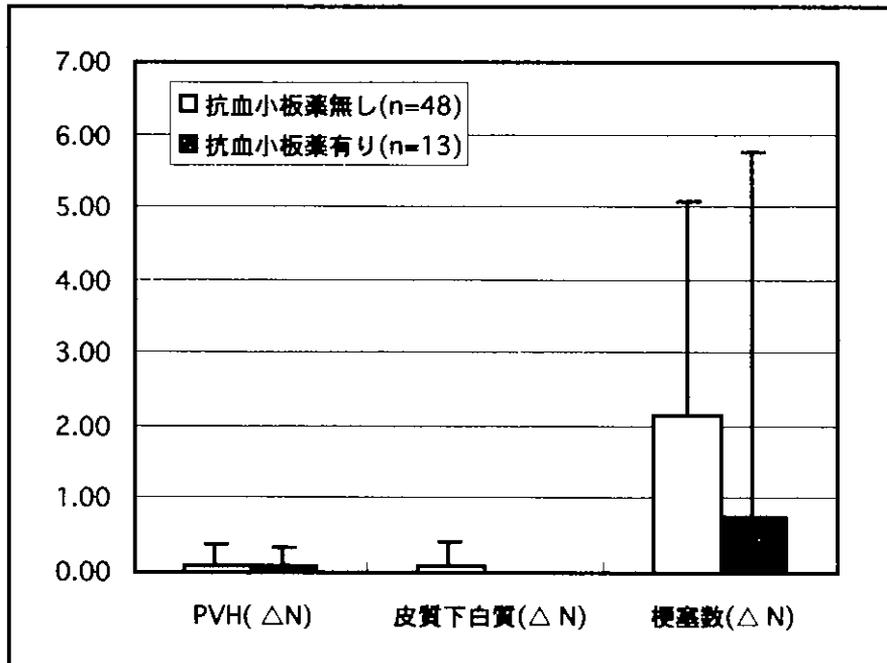


図25 抗血小板薬の有無で分けたMRI像の1年間の変化



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

無症候性脳梗塞の脳循環代謝に関する研究

分担研究者 藤島 正敏

九州大学大学院医学研究院病態機能内科（第二内科）

研究要旨

無症候性脳梗塞の意義を検討する目的で、多施設共同研究により SPECT を用いて無症候性脳梗塞患者の脳循環動態の検討を行った。頭部 MRI で診断した無症候性脳梗塞のみを有する 73 症例と慢性期症候性ラクナ梗塞 52 症例について部位別の脳血流量を比較検討すると、症候性ラクナ梗塞群に比べて無症候性脳梗塞群では、前頭葉および頭頂葉の脳血流が有意に低値を示した。また、SPECT による追跡調査が可能であった症例でも、無症候性脳梗塞例では症候性ラクナ梗塞例に比較して前頭葉血流が有意に低値であった。脳循環動態に及ぼす無症候性脳梗塞の重要性が示され、症候性脳梗塞患者と同様にリスク管理に注意すべき病態であることが示唆された。

A. 緒言

高齢者や高血圧患者で無症候性脳梗塞の頻度が高いが、その意義については不明な点も多い。当教室の久山町研究では無症候性脳梗塞の危険因子は症候性脳梗塞と対照群の中間に位置し、梗塞サイズや数が症候群に比し、より小さく少ないことが示され、無症候性脳梗塞は症候性脳梗塞の前段階である可能性が示唆された。しかしながら、無症候性脳梗塞患者の脳循環代謝に関しては未だ十分明らかではない。昨年度の本研究では、班友の所属施設との多施設共同研究により無症候性脳梗塞の病態を SPECT を用いて脳循環の面から検討し、無症候性脳梗塞患者の脳血流がラクナ梗塞を有する対照群に比べて低下していることを明らかにしている。今年度は、引き続き多施設での無症候性脳梗塞患者の脳血流量の検討を行うとともに、昨年度の登録症例の追跡調査を行い、無症候性脳梗塞が脳循環に及ぼす影響の解析を行った。

B. 方法

分担研究者の所属する九州大学医学部第二内科および班友の所属する国立循環器病センター内科脳血管部門、慶應義塾大学医学部神経内科、東海大学医学部神経内科で共通のプロトコールを作成し、これらの施設において頭部 MRI で評価した無症候性脳梗塞患者の脳循環および危険因子に関する症例登録を行った。すなわち、1996年1月から2001年12月に上記の施設で、脳血流 SPECT により脳血流量を評価した患者のうち、主幹脳動脈病変合併例を除き、頭部 MRI でテント上の無症候性脳梗塞のみを有する症例を無症候性脳梗塞群として登録した。また、同時期に脳血流 SPECT を施行され、主幹脳動脈病変を有さない慢性期（発症後1ヶ月以降）症候性ラクナ梗塞例を対照群として比較検討を行った。脳血流 SPECT による脳血流量の評価には、前頭葉、頭頂葉、側頭葉、後頭葉の各部位を関心領域として両半球の平均値を求め、施設間の測定法の差を補正するために対後頭葉比として用いた。無症候性脳梗塞および症候性ラクナ梗塞が脳血流に及ぼ

す影響について解析するとともに、症例の背景、危険因子、治療状況が及ぼす影響についても検討を行った。また、昨年度までに登録した症例について SPECT による脳血流測定の追跡調査が可能であった症例について、脳循環と高次機能に及ぼす無症候性脳梗塞病変の経時的影響について検討を加えた。

C. 結果

本研究に登録された無症候性脳梗塞は4施設で74例、症候性ラクナ梗塞は52例であった。それぞれの平均年齢は67歳、66歳で、男女比および高血圧症、糖尿病、高脂血症の合併頻度、喫煙、飲酒歴は、両群間で差を認めなかった。また、収縮期および拡張期血圧値やヘマトクリット、総蛋白、血糖、HbA1c、総コレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪、クレアチニンなどの検査値にも両群間で差は認めなかった。降圧薬や抗血小板薬、抗凝固薬、脳循環改善薬などの服用頻度および高次脳機能(HDS-R, MMSE)の評価値にも両群間に差を認めなかった。

一方、後頭葉に対する比率で評価

した前頭葉の脳血流量は、症候性ラクナ梗塞群の $106 \pm 19\%$ (平均±標準偏差) に対し、無症候性脳梗塞群では $99 \pm 9\%$ と無症候性脳梗塞群で有意 ($p < 0.01$) に低かった。同様に頭頂葉の脳血流も、症候性ラクナ梗塞群の $103 \pm 9\%$ に対し無症候性脳梗塞群では $99 \pm 9\%$ と無症候性脳梗塞群で有意に ($p < 0.05$) 低い値を呈した。また、頭部 MRI でテント上に複数の脳梗塞を有した症例の頻度は、症候性ラクナ梗塞群で69%、無症候性脳梗塞群で81%であり、両群間に有意な差はなかった。

SPECT による脳血流の追跡評価は14例(症候性ラクナ梗塞10例、無症候性脳梗塞4例)で可能であった。平均23ヶ月後の測定で前頭葉脳血流は $108 \pm 4\%$ から $106 \pm 5\%$ に低下する傾向が見られた。追跡時の脳血流の検討では、症候性ラクナ梗塞群の前頭葉脳血流 $109 \pm 7\%$ に比較して、無症候性脳梗塞群では $99 \pm 7\%$ と有意に ($p < 0.05$) 低値であった。HDS-R で評価した高次脳機能の変化は有意でなく、症候性ラクナ梗塞群と無症候性脳梗塞群でも差は認められなかった。

D. 考察

今回の検討では、昨年度に引き続いて新たに症例を追加し、無症候性脳梗塞患者の脳血流量は前頭葉および頭頂葉において症候性ラクナ群と比較して有意に低値であることが認められた。患者背景や危険因子、投薬内容および複数テント上病変の頻度には両群間で差が認められなかったことから、無症候性脳梗塞病変の存在がテント上の脳血流低下に関与していることが示された。従来 of 検討では無症候性脳梗塞は健常者と有症候性脳梗塞の中間の危険因子を有するとの報告が多いが、今回有症候性ラクナ症例に比較して無症候性脳梗塞症例の脳血流が低値を示す結果が得られたことは、無症候性脳梗塞の臨床的重要性を改めて見直す必要があると考えられる。通常、前頭葉は後頭葉と比較して血流量が多いという hyperfrontality を有しているが、今回の検討では無症候性脳梗塞例では前頭葉を中心とした大脳皮質の相対的脳血流低下が生じていることが示された。このことは、知的機能障害や精神症状に寄与する可能性

も考えられ、血管性痴呆の成因とも関連して無症候性脳梗塞病変の臨床的重要性を示唆する研究結果と考えられた。

E. 結論

無症候性脳梗塞患者では、前頭葉における脳循環が障害されている可能性が示された。無症候性脳梗塞患者でも症候性脳梗塞患者と同様にリスク管理に注意をすべき病態であることが示唆された。