

後長時間にわたって脳組織内にとどまる。しかし、 ^{123}I -IMPは投与後1時間以内の画像(early image)所見と、3~4時間後の画像(delayed image)所見が異なることが明らかにされている。すなわちearly imageで低集積であったところがdelayed imageで健常部位と同程度の集積に変化することがあり、再分布(redistribution)とよばれている。こうした部位では ^{123}I -IMPの流入と洗い出しの両方が遅延しており、正常組織よりも遅れて濃度がピークに達するためと解釈されている。臨床的には再分布のみられる部位が機能回復の可能性(viability)を有すると考えられている¹²⁾。また、あわせて動脈採血により動脈中のRI濃度を測定することによって脳血流量の絶対値を算出する方法も検討されている¹³⁾。

認知機能障害の画像診断

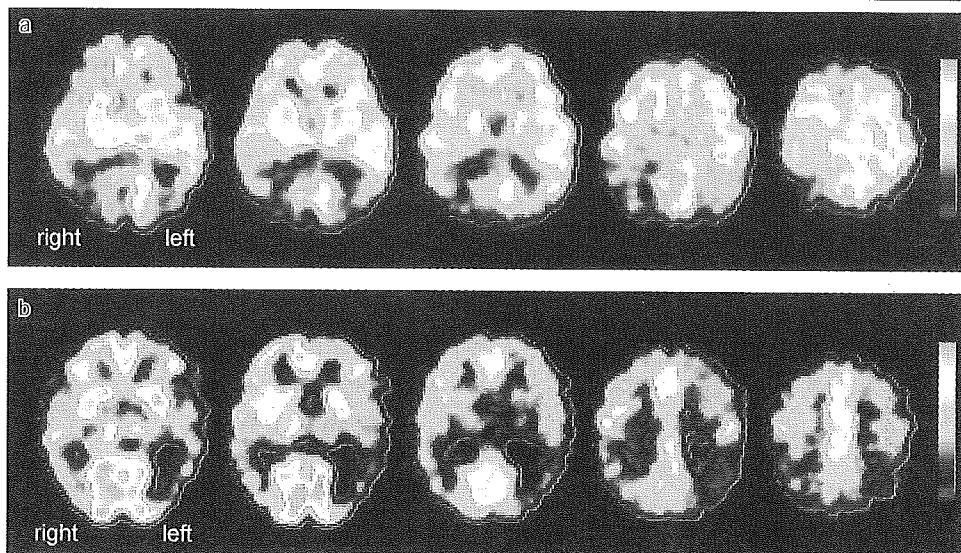
PETによる脳循環代謝測定は、定量性に優れ、高い解像度の画像が得られるが、サイクロトロンにより核種を作り出すなど大がかりな準備が必要であり、測定時間も長いために、一般臨床向きではない。SPECTは、PETと比較すると、短所もあるが、脳血流分布のパターンを評価するものと割り切って考えると、簡便で測定時間も短く、日常臨床に即して応用することができる。

アルツハイマー病：アルツハイマー病では、病

早期から後部帯状回や側頭・頭頂葉においてグルコースや酸素代謝の低下が検出されることが明らかにされている¹⁴⁻¹⁶⁾。図9aは、比較的軽症のアルツハイマー病と診断された68歳女性の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM PAO画像、図9bは、アルツハイマー病で高度の痴呆症状を呈した58歳女性の $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD画像である。軽症例では、右側頭・頭頂葉に局所的な低灌流が観察されるが、左半球や前頭葉の血流は保たれているのに対して、高度の痴呆を呈した症例では、両側の側頭・頭頂葉に著明な低灌流が認められ、低灌流の範囲は両側の前頭葉にも及んでいる。

三次元統計画像解析法：側頭頭頂葉皮質の低灌流は、水平断のSPECT画像からも判読可能であるが、後部帯状回の低灌流の評価は、水平断の画像からのみは困難であり、ここで三次元統計画像解析法が威力を発揮する^{17,18)}。年齢を対応させた複数の健常人から得られた正常データベースと個人の画像を統計学的に比較して、有意の変化の存在する脳部位を抽出する方法で、SPM(Statistical Parametric Mapping)、eZIS(easy Z-score Imaging System)^{19,20)}、3D-SSP(3D Stereotactic Surface Projections)²¹⁾、3D-SRT(3D stereotactic ROI Template)^{22,23)}などの方法がある。脳の形状は個人個人で異なるために、「解剖学的標準化」を行い標準脳の鋳型にあてはめて解析を行う(図10)。解剖学的標準化には、まずSPECT値の規

■ 図9 アルツハイマー病のSPECT画像



準化(normalization)を行って、画像をぼかして細かいノイズを減らす作業を行う(smoothing)。次に正常データベースと比較統計処理を施す。これにより、健常群と比較して、どの程度有意に血流が低下あるいは増加しているかを把握できる。アルツハイマー病では、後部帯状回や側頭・頭頂葉の低灌流が特徴的とされるが、必ずしも全例がこうしたパターンを示すわけではなく、画像診断で容易に鑑別できるのは半数以下とする報告もある。

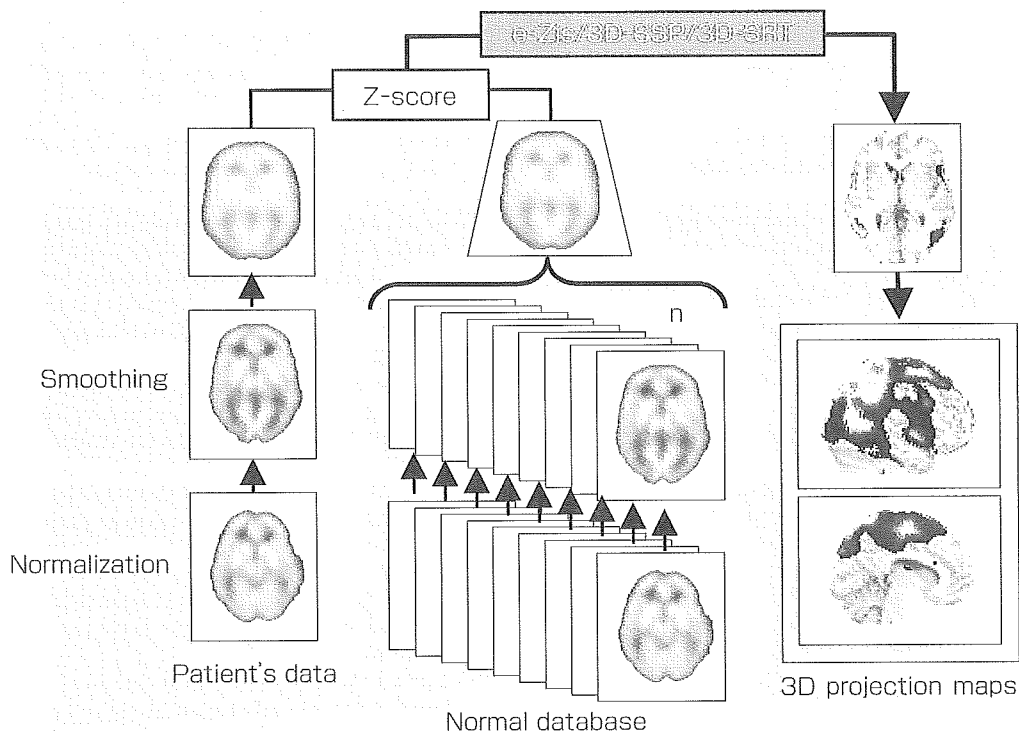
血管性痴呆(認知症)：血管性痴呆(認知症)は、寄り合い所帯的な概念であり、多発性脳梗塞、単発の脳梗塞、あるいは脳出血によっても引き起こされることがあり、画像診断においても特異的なパターンを示さない²⁴⁾。アルツハイマー病との比較では、前頭葉の低灌流を示すことが多いとされているが、基本的には梗塞巣や脳虚血部位に対応した低灌流のパターンを示す²⁵⁾。

その他の変性性痴呆(認知症)：アルツハイマー病以外の変性性疾患のSPECT所見を図11に示す。上段(a)はピック病と診断された64歳女性の^{99m}Tc-ECD画像で、両側の側頭葉の低灌流が認め

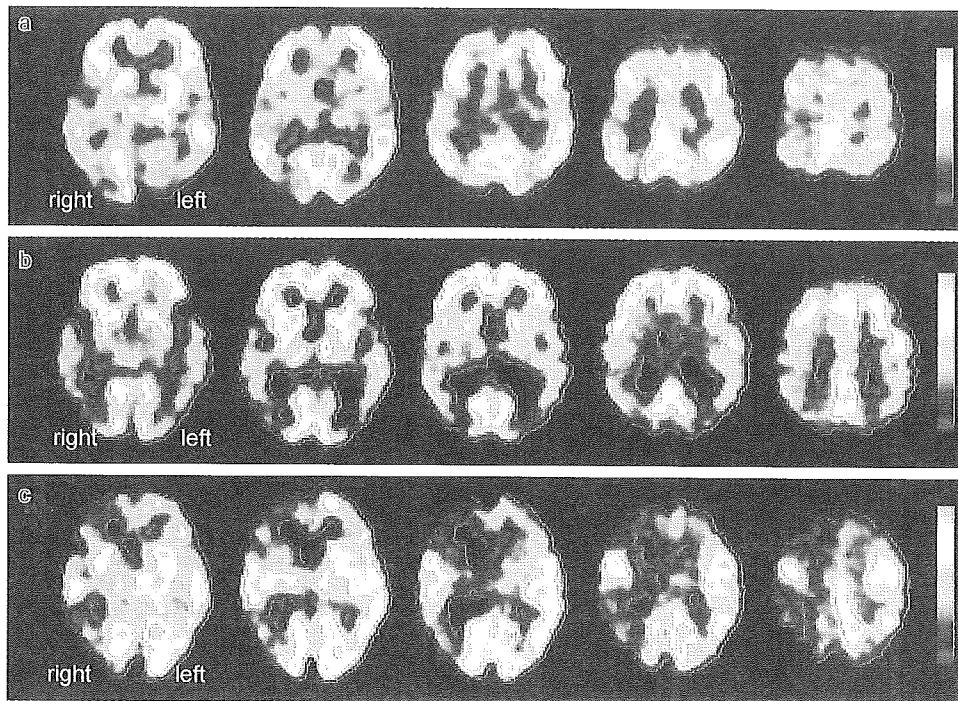
られるが、側頭・頭頂葉の血流は相対的に保たれている。ピック病を含めた前頭側頭葉型痴呆(認知症)の鑑別診断においてもSPECT有用性が報告されている^{26,27)}。中段(b)は、レビー小体型痴呆(認知症)(DLB)と診断された78歳女性の^{99m}Tc-ECD画像で、側頭・頭頂葉の左右対称性の低灌流に加えて、両側の後頭葉の低灌流も観察されるが、後頭葉内側面の一次視覚野の血流は相対的に保たれている。後頭葉の低灌流がDLBに特徴的な所見とされている²⁹⁻³²⁾。下段(c)は左半身に強いパーキンソンニズムや構成失行、着衣失行、半側空間無視、他人の手徴候などを呈し大脳皮質基底核変性症(CBD)と診断された67歳女性の^{99m}Tc-ECD画像である。右基底核、右下前頭回から右上前頭回、および右上側頭回から右縁上回に著しい低灌流が認められるが、後頭葉皮質や感覚運動野の血流は相対的に保たれている。臨床症状に対応した脳血流分布の左右差がCBDに特徴的な所見と考えられている^{33,34)}。

X線CTやMRIが梗塞巣や壊死巣などもつばら器質的病変を示すのに対して、PETやSPECTは脳血流やエネルギー代謝の変化、あるいは神経伝

■ 図10 三次元統計画像解析法の手順



■ 図 11 ピック病 (a), レビー小体型痴呆 (認知症) (b), および大脳皮質基底核変性症 (c) の SPECT 所見



達機能の変化など機能的な変化をとらえることができるので、認知機能障害や高次脳機能障害の責任病巣の同定に適した画像診断法と考えられ、日

常の臨床に広く応用されている。しかしながら、必ずしも全例が典型的な血流パターンを呈するわけではないことを念頭に置くことも大切である。

文献

- 1) Kanno I et al : A system for cerebral blood flow measurement using an $H_2^{15}O$ autoradiographic method and positron emission tomography. *J Cereb Blood Flow Metab* 7 : 143-153, 1987.
- 2) Mintun MA et al : Brain oxygen utilization measured with $O-15$ radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med* 25 : 177-187, 1984.
- 3) Hatazawa J et al : Regional cerebral blood flow, blood volume, oxygen extraction fraction, and oxygen utilization rate in normal volunteers measured by the autoradiographic technique and the single breath inhalation method. *Ann Nucl Med* 9 : 15-21, 1995.
- 4) Sokoloff L : Modeling metabolic processes in the brain in vivo. *Ann Neurol* 15 (suppl) : S1-11, 1984.
- 5) Meyer JS et al : Regional cerebral blood flow, diaschisis, and steal after stroke. *Neurol Res* 1 : 101-109, 1979.
- 6) Vorstrup S et al : Evaluation of the cerebral vasodilatory capacity by the acetazolamide test before EC-IC bypass surgery in patients with occlusion of the internal carotid artery. *Stroke* 17 : 1291-1298, 1986.
- 7) Powers WJ et al : Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Meta* 5 : 600-608, 1985.
- 8) Baron JC et al : Local CBF, oxygen extraction fraction (OEF) and $CMRO_2$: prognostic value in recent supratentorial infarction in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 3 (suppl 1) : S1-S2, 1983.
- 9) Lassen NA : The luxury-perfusion syndrome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. *Lancet* 2 (7473) : 1113-1115, 1996.
- 10) Meyer JS et al : Diaschisis resulting from acute unilateral cerebral infarction. *Arch Neurol* 23 : 241-247, 1970.
- 11) Baron JC et al : Local interrelationship of cerebral oxygen consumption and glucose utilization in normal subjects and ischemic stroke patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 4 : 141, 1984.
- 12) Defer G et al : Early and delayed SPECT using N-isopropyl p-iodoamphetamine iodine 123 in cerebral ischemia. A prognostic index for clinical recovery. *Arch Neurol* 44 : 715-718, 1987.
- 13) Hatazawa J et al : Regional cerebral blood flow measurement with iodine-123-IMP autoradiography : normal values, reproducibility and sensitivity to hypoperfusion. *J Nucl Med* 38 : 1102-1108, 1997.
- 14) Minoshima S et al : Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 42 : 85-94, 1997.
- 15) Burdette JH et al : Alzheimer disease : improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology* 198 : 837-843, 1996.
- 16) Ishii K : Demonstration of decreased posterior cingulate perfusion in mild Alzheimer's disease by means of $H_2^{15}O$

- positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 24 : 670-673, 1997.
- 17) Honda N et al : Three-dimensional stereotactic surface projection of brain perfusion SPECT improves diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 17 : 641-648, 2003.
 - 18) Imabayashi E et al : Superiority of 3-dimensional stereotactic surface projection analysis over visual inspection in discrimination of patients with very early Alzheimer's disease from controls using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 45 : 1450-1457, 2004.
 - 19) Matsuda H : SPECT imaging of dementia with special reference to Alzheimer's disease. *Jpn J Clin Radiol* 47 : 875-884, 2002.
 - 20) 松田博史 : 新しい脳血流 SPECT の画像統計解析法 (easy Z-score Imaging System : eZIS) の有用性. *Innervation* 17 (II) : 97-103, 2002.
 - 21) Bartenstein P et al : Quantitative assessment of central blood flow in patients with Alzheimer's disease by SPECT. *J Nucl Med* 3 : 1095-1101, 1997.
 - 22) Takeuchi R et al : Fully automated quantification of regional cerebral blood flow with three-dimensional stereotaxic region of interest template : validation using magnetic resonance imaging — technical note. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 43 : 153-162, 2003.
 - 23) Takeuchi R et al : Usefulness of a three-dimensional stereotaxic ROI template on anatomically standardised ^{99m}Tc-ECD SPET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 : 331-341, 2002.
 - 24) Bradley KM et al : Cerebral perfusion SPET correlated with Braak pathological stage in Alzheimer's disease. *Brain* 125 : 1772-1781, 2002.
 - 25) Nagata K et al : Can PET data differentiate Alzheimer's disease from vascular dementia? *Ann N Y Acad Sci* 903 : 252-261, 2000.
 - 26) 長田 乾 : 脳血管障害による痴呆. 痴呆の画像診断, 永井書店, 1994, pp 152-181.
 - 27) Miller BL et al : Frontal lobe degeneration : clinical, neuropsychological, and SPECT characteristics. *Neurology* 41 : 1374-1382, 1991.
 - 28) Kertesz A, Munoz DG : Primary progressive aphasia and Pick complex. *J Neurol Sci* 206 : 97-107, 2003.
 - 29) Mito Y et al : Brain 3D-SSP SPECT analysis in dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease with and without dementia, and Alzheimer's disease. *Clin Neurol Neurosurg* 107 : 396-403, 2005.
 - 30) Kasama S et al : Cerebral blood flow in Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and Alzheimer's disease according to three-dimensional stereotaxic surface projection imaging. *Dement Geriatr Cogn Disord* 19 : 266-275, 2005.
 - 31) Small GW : Neuroimaging as a Diagnostic tool in dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 17 (suppl 1) : 25-31, 2004.
 - 32) Firbank MJ et al : Regional cerebral blood flow in Parkinson's disease with and without dementia. *Neuroimage* 20 : 1309-1319, 2003.
 - 33) Slawek J et al : Cerebral blood flow SPECT may be helpful in establishing the diagnosis of progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 4 : 73-76, 2001.
 - 34) Hossain AK et al : Brain perfusion SPECT in patients with corticobasal degeneration : analysis using statistical parametric mapping. *Mov Disord* 18 : 697-703, 2003.

Increased von Willebrand Factor in Acute Stroke Patients With Atrial Fibrillation

Mika Sato, MD,* Akifumi Suzuki, MD,* Ken Nagata, MD,* and Shinichiro Uchiyama, MD†

Plasma level of von Willebrand factor (vWF) is a useful marker not only for endothelial dysfunction, but also for left atrial thrombogenesis. We measured plasma levels of vWF antigen and other coagulation and fibrinolysis markers in 183 consecutive patients with acute ischemic stroke and compared these data between patients with and without atrial fibrillation (AF). vWF correlated with severity, outcome, and infarct size and were significantly higher in the AF group than in the non-AF group. The positive correlations of vWF with plasmin- α 2 plasmin inhibitor complex and soluble fibrin monomer complex, and higher levels of vWF in patients with than without spontaneous echo contrast, indicate thrombogenesis in the left atrium. Plasma levels of vWF may reflect thrombogenesis in patients with AF. **Key Words:** von Willebrand factor—atrial fibrillation—acute ischemic stroke—hemostatic marker.

© 2006 by National Stroke Association

von Willebrand factor (vWF), synthesized and stored in endothelial cells and platelets, is secreted locally at the site of injury of a damaged vessel, where it mediates platelet aggregation and adhesion.¹ Because vWF release increases when endothelial cells are damaged, it has been proposed as a possible indicator of endothelial damage. Elevated plasma or endothelial levels of vWF have been observed in pulmonary hypertension,² congestive heart failure,³ ischemic heart disease,⁴ migraine,⁵ chronic atrial fibrillation (AF),⁶ and ischemic stroke,⁷ implying that vWF may play a role in thrombotic prediction. The European Concerted Action on Thrombosis and Diabetes Study reported a strong positive correlation between C-reactive protein and vWF, consistent with an acute-phase reaction to coronary heart

disease.⁸ In the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III (SPAF III) study plasma vWF levels in patients with non-valvular AF who received aspirin were a significant predictor of both stroke and vascular events.⁹ In the present study, we aimed to determine whether elevated vWF in acute ischemic stroke is a marker of severity and outcome, and also whether vWF levels are differentially elevated in acute ischemic stroke with or without AF, to help clarify the role of vWF in thrombogenesis for the risk of cardioembolic stroke.

Patients and Methods

Patients

From January to December 2001, 183 consecutive patients with acute ischemic stroke, and without antiplatelet or anticoagulant treatment were enrolled in our study (105 male, 78 female; mean age, 70.8 years). The average time of blood sampling was 30.6 hours from stroke onset. The average time of blood sampling of subtype of ischemic stroke were not different significantly (cardioembolism, 17.0 hours; atherothrombosis, 38.2 hours; lacunar infarction, 37.3 hours; transient ischemic stroke, 8.4 hours). Magnetic resonance imaging (MRI), including diffusion-weighted (echo-planar imaging; repetition time (TR), 4000 ms; echo time (TE), 100 ms; b value, 1000

From the *Department of Stroke Care Unit, Research Institute for Brain and Blood Vessels, Akita, Japan; and †Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan.

Received February 14, 2005; revised July 27, 2005; accepted August 22, 2005.

Address reprint requests to Mika Sato, MD, Department of Stroke Care Unit, Research Institute for Brain and Blood Vessels—AKITA, 6-10 Senshu-Kubota-machi AKITA 010-0874 Japan. E-mail: mica@akita-noken.go.jp

1052-3057/\$—see front matter

© 2006 by National Stroke Association

doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2005.09.005

Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, Vol. 15, No. 1 (January-February), 2006: pp 1-7

s/mm²) and T₂-weighted (TR4300/TE96) images, was performed in 179 patients (4 patients were excluded, 1 due to a pacemaker, 1 due to an aneurysm clip, and 2 due to restlessness on admission), using a 1.5-Tesla whole-body MRI (Shimazu, General Electric). A total of 42 patients underwent transesophageal echocardiography (TEE) (7~4 MHz, HDI 5000, ATL, Bothell, WA).

The National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) was used to score patients on admission and divide them into mild (≤ 5 ; $n = 119$), moderate (6-13; $n = 43$), and severe (>13 , $n = 21$) groups based on an earlier study by Schlegel et al.,¹⁰ who found that NIHSS category was predictive of disposition. Functional outcome was evaluated using the Barthel index (BI) at discharge. A BI rating of 0 was assigned in the event of death, and a BI ≥ 95 indicated good recovery.¹¹ The patients were also classified into 2 groups depending on the presence of AF, and all AF patients were cleared of severe valvular dysfunction using transthoracic echocardiography.

Infarction size was classified as small (<1.5 cm) or large (≥ 1.5 cm) according to the largest diameter observed on brain MRI. This classification was confirmed by an independent neurologist presented with blinding clinical information.

Hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia were considered significant risk factors of acute ischemic stroke. Hypertension was diagnosed if a patient had already been taking an antihypertensive agent at the time of admission, or if blood pressure measured on 2 occasions during hospitalization revealed a systolic pressure ≥ 140 mm Hg and/or diastolic pressure ≥ 90 mm Hg. Diabetes mellitus was diagnosed if the morning fasting blood glucose level was ≥ 126 mg/dL or if HbA1c was $\geq 6.5\%$. Hyperlipidemia was diagnosed if the morning fasting total cholesterol on admission was ≥ 220 mg/dL and/or low-density lipoprotein was ≥ 160 mg/dL.

Follow-up blood samples were obtained 2 weeks after admission in 106 patients. We excluded 77 patients who presented with pulmonary embolism, infection, and/or deep vein thrombosis from time of admission to discharge.

Blood Sampling Procedure

A 9-mL blood sample was obtained from the cubital vein and collected into 1 mL of 3.8% sodium citrate. The sample was centrifuged at 3000 g for 5 minutes to obtain plasma, which was then separated and stored at -70°C before assay. The following markers were measured in large batches: D-dimer (DD), using latex photometric immunoassay (LPIA) (Diayatoron, Japan); plasmin- $\alpha 2$ plasmin inhibitor complex (PIC), using LPIA assay (Diayatoron); thrombin-antithrombin III complex (TAT), using enzyme immunoassay (EIA) (SRL, Japan); prothrombin fragment F_{1,2} (F1+2), using enzyme-linked immunosorbent assay (Dadebhring, Marburg, Germany); vWF antigen, using EIA (Diagnostica Stago, France); and soluble fibrin monomer complex (SFMC), using latex agglutination (Rosche Diagnostics, Japan). White blood cell count (WBC) was measured by a Beckman Counter Hmx (Miami, FL) on admission.

Data Analysis and Statistics

vWF, DD, PIC, TAT, F1+2, and SFMC were expressed as mean \pm standard error. Differences between 2 groups were analyzed using the Mann-Whitney *U* test for non-parametric data, and paired data from the same individual were analyzed using the Wilcoxon test. Analysis of the 3 groups, was done using the Bonferroni/Dunn method. Risk factors of stroke were analyzed by the χ^2 test. Data of variable markers were analyzed by linear regression and expressed as a correlation coefficient (*r*). All statistical calculations were performed using a commercial statistical package (StatView, version 5.0).

Results

Table 1 displays the correlations between the severity of symptoms and markers on admission. All hemostatic markers, excluding WBC, were significantly higher in the moderate group (NIHSS 6-13) than in the mild group (NIHSS ≤ 5). vWF was the only hemostatic marker that

Table 1. Correlation of hemostatic markers with stroke severity on admission

	Mild NIHSS ≤ 5 ($n = 119$)	Moderate NIHSS 6-13 ($n = 43$)	Severe NIHSS ≥ 14 ($n = 21$)	Mild vs moderate <i>P</i>	Mild vs severe <i>P</i>	Moderate vs severe <i>P</i>
vWF (%)	172.3 (5.25)	224.0 (8.65)	228.8 (21.8)	$<.0001$.002	.78
DD ($\mu\text{g/mL}$)	0.95 (0.17)	2.13 (0.71)	1.95 (0.48)	.02	.14	.81
PIC ($\mu\text{g/mL}$)	1.12 (0.06)	2.44 (0.65)	1.91 (0.43)	.001	.14	.38
TAT (ng/mL)	6.47 (1.03)	14.23 (2.85)	10.70 (2.96)	.002	.19	.33
F1+2 (nmol/L)	0.88 (0.04)	1.22 (0.13)	1.00 (0.11)	.001	.41	.15
SFMC ($\mu\text{g/mL}$)	10.45 (1.91)	22.32 (7.31)	19.80 (7.90)	.03	.21	.76
WBC (μL)	6771.4 (179.5)	7037.2 (374.7)	7261.9 (586.7)	.49	.34	.70

Data are expressed as mean value (SE) and analyzed using Bonferroni/Dunn methods.

Table 2. Correlation of hemostatic markers with stroke outcome at discharge

	Good BI ≥ 95 (n = 114)	Poor BI < 95 (n = 69)	P
vWF (%)	174.1 (5.18)	218.8 (9.34)	<.0001
DD ($\mu\text{g/mL}$)	0.77 (0.06)	2.28 (0.53)	<.0001
PIC ($\mu\text{g/mL}$)	1.07 (0.05)	2.26 (0.43)	<.0001
TAT (ng/mL)	6.44 (1.17)	12.65 (1.86)	<.0001
F1+2 (n mol/L)	0.89 (0.05)	1.12 (0.08)	.004
SFMC ($\mu\text{g/mL}$)	10.74 (2.41)	20.23 (4.63)	.002
WBC (μL)	6751.8 (189.6)	7118.8 (287.1)	.406

Data are expressed as mean value (SE) and analyzed using the Mann-Whitney U test.

showed a significant difference between mild and severe (NIHSS ≥ 14) groups.

The poor recovery group (BI < 95 at discharge; n = 69) showed higher plasma levels of vWF, DD, PIC, TAT, F1+2, and SFMC measured on admission compared with the good recovery group (BI ≥ 95 ; n = 114) (Table 2).

We also analyzed the differences in each marker between admission and after 2 weeks. There was a significant rise in both DD and F1+2 levels after 2 weeks compared with those on admission ($P < .005$) (Table 3). There were no significant differences in any other marker between admission and after 2 weeks.

We compared patient history and hemostatic marker levels in patients with and without AF (n = 40 and n = 143, respectively) (Table 4). Although the frequencies of hypertension, diabetes mellitus, and hyperlipidemia were not significantly different between the 2 groups, the mean age of the AF group was significantly older than the mean age of the non-AF group (74.1 years vs 69.9 years; $P < .03$). NIHSS scores on admission were also significantly higher in the AF group than in the non-AF group (11.58 vs 4.52; $P < .0001$). BI at discharge was lower in the AF group than in the non-AF group. The plasma levels of vWF, DD, PIC, TAT, and SFMC were significantly higher in the AF group than in the non-AF group. WBC was significantly higher in the AF group than in the non-AF group. Especially significant were the differences in the levels of vWF and PIC between the 2 groups ($P < .001$). Table 5 gives differences in the mean levels of the markers between small and large infarcts for

the AF and non-AF groups on admission. vWF and DD levels in the non-AF group were significantly higher in patients with large infarctions than in those with small infarctions ($P < .02$). In the AF group, there was no significant difference in any marker between patients with small and large infarcts.

We also analyzed the correlations between each marker in the AF and non-AF groups (Table 6). Because the data did not show a Gaussian distribution, the log of the data was taken to perform a linear regression analysis. Analysis of the markers revealed significant correlations between vWF and both PIC ($r = .551, P = .0002$) and SFMC ($r = .449; P = .003$) in the AF group. There was a correlation between DD and WBC in AF patients ($r = .556; P = .0006$).

TEE was performed in 43 patients, and 18 patients showed spontaneous echo contrast (SEC), with 2 patients also having thrombi. Table 7 shows differences in the markers between patients with and without SEC. The results show that vWF and PIC were significantly higher in patients with SEC than without ($P < .02, .01$).

Discussion

This study presented 3 main findings. First, the mean level of vWF correlated significantly with both stroke severity and outcome. Second, vWF levels were significantly higher in the AF group compared with the non-AF

Table 3. The differences in hemostatic markers of 106 patients with acute ischemic stroke between admission and after 2 weeks

	On admission	After 2 weeks	P
vWF (%)	193.8 (6.86)	193.5 (6.95)	NS
DD ($\mu\text{g/mL}$)	1.43 (0.30)	2.56 (0.52)	.002
PIC ($\mu\text{g/mL}$)	1.57 (0.24)	1.48 (1.38)	NS
TAT (ng/mL)	10.05 (1.52)	9.09 (1.38)	NS
F1+2 (nmol/L)	1.01 (0.06)	1.01 (0.12)	.0032
SFMC ($\mu\text{g/mL}$)	15.14 (3.38)	13.73 (2.71)	NS

Data are expressed as mean value (SE) and analyzed using Wilcoxon test. NS, Not significant.

Table 4. Background characteristics and differences in markers on admission between patients with and without AF

	With atrial fibrillation (n = 40)	Without atrial fibrillation (n = 143)	P
Hypertension (%)	47.5	58	NS*
Diabetes mellitus (%)	15	23.8	NS*
Hyperlipidemia (%)	15	28.7	NS*
Age (years)	74.1	69.9	.033
NIHSS on admission	11.58	4.52	<.0001
BI at discharge	64.8 (6.5)	81.4 (2.7)	.01
vWF (%)	227.6 (14.1)	180.7 (4.77)	<.0001
DD ($\mu\text{g/mL}$)	2.32 (0.76)	1.07 (0.16)	.014
PIC ($\mu\text{g/mL}$)	2.59 (2.59)	1.22 (0.10)	.0008
TAT (ng/mL)	12.96 (2.82)	7.61 (1.04)	.032
F1+2 (nmol/L)	1.12 (0.13)	0.94 (0.04)	NS
SFMC ($\mu\text{g/mL}$)	23.19 (7.51)	11.83 (2.07)	.043
WBC (μL)	7820.0 (451.8)	6630.1 (155.8)	.028

Data are expressed as mean (SE) and analyzed using χ^2 * and Mann-Whitney *U* tests.
NS, Not significant.

group. Finally, vWF was significantly higher in those patients with SEC in the left atrium.

vWF plays an important role in platelet adhesion and aggregation by binding to the platelet glycoprotein Ib receptor. In addition to the extent of injury, flow mechanics (particularly wall shear rate) are important in determining platelet deposition and thrombus formation. Uchiyama et al¹² reported that shear-induced platelet aggregation is increased in patients with atherothrombotic stroke and transient ischemic attack and is significantly correlated with the amount of large vWF multimers. It is well recognized that increased vWF levels are associated with ischemic cerebrovascular disease.¹³⁻¹⁶ The possible mechanisms for the association between vWF and cerebral infarction include endothelial dysfunction associated with thrombosis and ischemia-related release of vWF from infarcted tissue in the brain.

Our findings of elevated vWF and other hemostatic markers of acute ischemic stroke are consistent with those of several previous studies.¹⁶⁻²⁰ However, the diagnostic criteria for ischemic stroke in these studies are unclear and may be invalid or unreliable. The patients included in this study were all diagnosed using diffusion-weighted MRI, and blood samples were taken at the time of admission; therefore, it is unlikely that our data are contaminated through misdiagnosis of acute ischemic stroke.

Nomura et al²⁰ investigated hemorheologic markers in acute stroke and sequential changes at 3 time points (from 12 hours to 6 months after onset), and found that vWF activity increased more markedly 1 month after admission compared with the acute phase. We failed to observe any significant difference in vWF 2 weeks after onset, but did record significant changes in both DD and F1+2.

Table 5. Differences in markers between small and large infarctions in patients with and without AF

	Atrial fibrillation (+) (small = 7; large = 33)	Atrial fibrillation (-) (small = 107; large = 27)
vWF (%)	Small: 188.9 (24.2) Large: 235.8 (16.1)	Small: 176.0 (5.15) Large: 206.1 (12.1)*
DD ($\mu\text{g/mL}$)	Small: 1.10 (0.36) Large: 2.57 (0.92)	Small: 0.95 (0.19) Large: 1.62 (0.37)*
PIC ($\mu\text{g/mL}$)	Small: 1.56 (0.51) Large: 2.80 (0.81)	Small: 1.15 (0.69) Large: 1.63 (0.44)
TAT (ng/mL)	Small: 13.51 (8.13) Large: 12.84 (3.01)	Small: 8.17 (1.33) Large: 6.60 (1.33)
F1+2 (nmol/L)	Small: 1.37 (0.55) Large: 1.07 (0.12)	Small: 0.94 (0.05) Large: 0.95 (0.10)
SFMC ($\mu\text{g/mL}$)	Small: 32.57 (26.6) Large: 21.20 (7.39)	Small: 11.72 (2.14) Large: 14.0 (6.93)
WBC (mL)	Small: 7242.9 (814.1) Large: 7942.4 (522.0)	Small: 6484.4 (171.0) Large: 7255.6 (415.1)

Patients with transient ischemic attack and without infarcts on magnetic resonance imaging were excluded.

Data are expressed as mean (SE).

**P* < .02 by the Mann-Whitney *U* test.

Table 6. Correlations between hemostatic markers in patients with or without atrial fibrillation

	log vWF	log DD	log PIC	log TAT	log F1+2	log SFMC
log DD	0.359 0.334					
log PIC	0.551 0.308	0.654 0.517				
log TAT	0.319 0.172	0.867 0.407	0.657 0.406			
log F1+2	0.165 0.194	0.665 0.46	0.556 0.355	0.798 0.672		
log SFMC	0.449 -0.022	0.735 0.225	0.653 0.457	0.732 0.689	0.553 0.519	
log WBC	0.371 -0.028	0.556 0.033	0.445 -0.001	0.470 0.28	0.305 -0.001	0.341 0.047

Upper with atrial fibrillation (n = 40); lower, without atrial fibrillation (n = 143).
For nonnormally distributed markers, transformation to normality was made using a log-transformation.

Our results indicated that vWF levels are higher in stroke patients with AF than without, which raises the important question, "Why is AF associated with increased vWF?"

Although the mechanism behind stroke and thromboembolism in AF is unknown, nonvalvular AF is an established stroke risk factor.²¹ Previous reports have shown elevated plasma vWF in patients with AF compared with controls in sinus rhythm,^{6,22,23} suggesting higher vWF levels in patients with enlarged left atria. A previous work has shown a strong, graded, and independent association between increasing blood concentration of vWF during the acute phase and all subtypes of ischemic stroke, including cardioembolism.¹⁷ Others have shown that 4 major clinical risk factors for stroke in AF patients (advancing age, prior cerebral ischemia, recent heart failure, and diabetes) were all independently associated with elevated plasma levels of vWF,²³ and in the SPAF III study baseline plasma levels of vWF were predictive of subsequent stroke and vascular events.⁹ Independent of the reductions in left atrial appendage (LAA) peak flow velocity due to AF, left atrial thrombosis has been associated with endothelial dysfunction and hemostatic abnormalities.²⁴

A recent study has found increased endocardial vWF expression in association with thrombus formation in the overloaded human atrial appendage.²⁵ Other studies have demonstrated that peripheral levels of vWF are similar to intra-atrial levels in patients with AF and mitral stenosis,²⁶ that there is a correlation between elevated plasma vWF levels and ultrastructural damage to the surface of the LAA endocardium in patients with mitral stenosis (many whom were in AF),²⁷ and that plasma vWF is an independent predictor of LAA thrombus on TEE in patients with AF.²⁴ This body of evidence supports the hypothesis that endothelial damage/dysfunction is a plausible mechanism/marker of increased thrombotic risk. We showed a correlation between increased vWF and SEC in the left atrium, although the sample size was small. Virchow suggested that abnormalities of blood flow, vessel wall (endothelium), and intravascular coagulation factors must be present for thrombus formation to occur, and that intra-atrial blood pool stasis alone may be insufficient to explain intra-atrial thrombogenesis.²³ The increased vWF levels may reflect increased production from the left atrial endocardial endothelium, possibly in association with damaged endocardial integrity, and subsequent release into the blood

Table 7. The findings of transesophageal echocardiography and plasma levels of hemostatic markers

	SEC (+) (n = 18)	SEC (-) (n = 25)	P
vWF (%)	210.3 (19.1)	154.8 (8.61)	.02
DD (μg/mL)	1.13 (0.36)	0.73 (0.08)	NS
PIC (μg/mL)	2.69 (1.00)	0.98 (0.08)	.01
TAT (ng/mL)	5.40 (1.68)	8.33 (3.18)	NS
F1+2 (nmol/L)	0.91 (0.11)	0.92 (0.15)	NS
SFMC (μg/mL)	16.37 (10.33)	10.96 (2.62)	NS
WBC (μL)	7544.4 (682.3)	6584.0 (351.9)	NS

Data are expressed as mean value (SE) and analyzed using the Mann-Whitney U test.

pool, which itself may predispose to intra-atrial thrombus formation.

It has not been clarified whether vWF is linked to other hemostatic markers in AF patients of ischemic stroke. One previous study reported that a modest correlation between vWF and DD in patients with AF and higher vWF levels in patients with a large left atrium (>4.2 cm).⁶ DD (a fibrin degradation product) is a marker not only of thrombin generation, but also of cross-linked fibrin turnover, whereas F1+2 and TAT are markers of thrombin generation.²⁸ Thrombin has a wide variety of effects on the endothelial cell.²⁹ In particular, the secretion of vWF due to thrombin binding to specific cell surface receptors. Another study²² reported that in patients with chronic AF increases in vWF levels paralleled increases in thrombomodulin (TM), a constitutive membrane protein that is an important regulator of activated thrombin. In our study, plasma levels of vWF were significantly correlated with those of SFMC and PIC in the AF group. SFMC is a downstream marker of coagulation cascade that reflects substantial thrombin generation and is highly correlated with secondary fibrinolysis markers. PIC is a marker of secondary fibrinolysis, which also results from extensive thrombin generation and fibrin formation. Therefore, these results support the hypothesis that vWF and fibrin interact to increase fibrin turnover and thrombogenesis in AF patients.

We could not clarify definite mechanisms responsible for the excessively elevated vWF during the acute phase of ischemic stroke. Increased vWF associated with increases in coagulation-fibrinolysis markers may suggest increased endothelial damage/dysfunction, local atherothrombosis, and reduced flow in the left atrium as possible mechanisms of increased vWF. Further research is needed to determine the true mechanisms, as well as to evaluate the endothelial/endocardial damage, which should be modified in the future prevention of stroke in patients with AF.

Acknowledgment: We are much indebted to the doctors and technical staff of the Department of Stroke Care and the Department of Radiology and Nuclear Medicine, Akita Research Institute of Brain and Blood Vessels for their assistance.

References

- Jaffe EA. Endothelial cells and the biology of factor VIII. *N Eng J Med* 1977;296:377-383.
- Rabinovitch M, Andrew M, Thom H, et al. Abnormal endothelial factor VIII associated with pulmonary hypertension and congenital heart defects. *Circulation* 1987;76:1043-1052.
- Penny WF, Weinstein M, Salzman EW, et al. Correlation of circulating von Willebrand factor levels with cardiovascular hemodynamics. *Circulation* 1991;83:1630-1636.
- Jansson JH, Nilsson TK, Johnson O. von Willebrand factor in plasma: a novel risk factor for recurrent myocardial infarction and death. *Br Heart J* 1991;66:351-355.
- Tietjen GE, Al-Qasbi MM, Athanas K, et al. Increased von Willebrand factor in migraine. *Neurology* 2001;57:334-336.
- Lip GYH, Lowe GDO, Rumley A, et al. Increased markers of thrombogenesis in chronic atrial fibrillation: effects of warfarin treatment. *Br Heart J* 1995;73:527-533.
- Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E, et al, for the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. *Circulation* 1999;100:736-742.
- Haverkate F, Thompson SG, Duckert H. Haemostasis factor in angina pectoris: relation to gender, age and acute-phase reaction. Results of the ECAT Angina Pectoris Study Group. *Thromb Haemost* 1995;73:561-567.
- Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, et al. Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation* 2003;107:3141-3145.
- Schlegel D, Kolb SJ, Luciano JM, et al. Utility of the NIH stroke scale as a predictor of hospital disposition. *Stroke* 2003;34:134-137.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Eng J Med* 1995;333:1581-1587.
- Uchiyama S, Yamazaki M, Maruyama S, et al. Shear-induced platelet aggregation in cerebral ischemia. *Stroke* 1994;25:1547-1551.
- Uchiyama S, Takeuchi M, Osawa M, et al. Platelet function tests in thrombotic cerebrovascular disorders. *Stroke* 1983;14:511-517.
- Wahlberg T, Blombäck M, Övermark I. Blood coagulation studies in 45 patients with ischemic cerebrovascular disease and 44 patients with venous thromboembolic disease. *Acta Med Scand* 1980;207:385-390.
- Liu L, Lin Z, Shen S. Changes of von Willebrand factor and antithrombin III levels in acute stroke: difference between thrombotic and haemorrhagic stroke. *Thromb Res* 1993;72:353-358.
- Bath PMW, Blann A, Smith N, et al. Von Willebrand factor, P-selectin and fibrinogen levels in patients with acute ischaemic and haemorrhagic stroke, and their relationship with stroke sub-type and functional outcome. *Platelets* 1998;9:155-159.
- Cherian P, Hankey GJ, Eikelboom JW, et al. Endothelial and platelet activation in acute ischemic stroke and its etiological subtypes. *Stroke* 2003;34:2132-2137.
- Catto AJ, Carter AM, Barrett JH, et al. von Willebrand factor and factor VIII:C in acute cerebrovascular disease: relationship to stroke subtype and mortality. *Thromb Haemost* 1997;77:1104-1108.
- Blann A, Kumar P, Krupinski J, et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1, E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 and von Willebrand factor in stroke. *Blood Coag Fibrinol* 1999;10:277-284.
- Nomura E, Kohriyama T, Kozuka K, et al. Sequential changes in von Willebrand factor and soluble thrombomodulin in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2001;10:257-264.
- Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991;22:983-988.

22. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Lip GYH. A cross-sectional and diurnal study of thrombogenesis among patients with chronic atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1926-1931.
23. Conway DSG, Pearce LA, Chin BSP, et al. Plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 1321 patients with nonvalvular atrial fibrillation: relationship to stroke risk factors. *Circulation* 2002;106:1962-1967.
24. Heppell RM, Berkin KE, McLenachan JM, et al. Haemostatic and haemodynamic abnormalities associated with left atrial thrombosis in non-rheumatic atrial fibrillation. *Heart* 1997;77:407-411.
25. Fukuchi M, Watanabe J, Kumagai K, et al. Increased von Willebrand factor in the endocardium as a local predisposing factor for thrombogenesis in overloaded human atrial appendage. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1436-1442.
26. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Goldsmith I, et al. Indexes of hypercoagulability measured in peripheral blood reflect levels in intracardiac blood in patients with atrial fibrillation secondary to mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1999; 83:1206-1209.
27. Goldsmith I, Kumar P, Carter P, et al. Atrial endocardial changes in mitral valve disease: a scanning electron microscopy study. *Am Heart J* 2000;140:777-784.
28. Barber M, Langhorne P, Rumley A, et al. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke* 2004;35:1421-1425.
29. Pearson JD. Vessel wall interactions regulating thrombosis. *Br Med Bull* 1994;50:776-778.

失語症の回復と脳機能 —PET を用いて—

横山 絵里子* 長田 乾**

要旨：脳血流量（CBF）からみた失語症の回復について、罹病期間、年齢、失語症の種類や性別などの影響に関する検討を行った。右利きの左大脳半球の脳梗塞64例を対象に安静時CBFをPETで測定し、最終SLTAの正答率と初回平均CBFとの相関を求めた（初回PET、SLTA平均85病日、最終SLTA平均318病日）。最終評価が90日以内ではSLTAは左半球のCBFと相関し、90日以後は右優位に両側半球で相関を認められたが、180日以降は相関を認めなかった。55歳以下では左優位に両側半球のCBFと相関し、55～69歳では左半球で相関し、70歳以上では相関を認めなかった。男性ではSLTAは左半球のCBFと相関し、女性では両側で相関を認めた。運動失語ではSLTAは左半球優位に相関し、感覚失語では右半球優位に相関を認めた。転帰良好群ではSLTAは左半球優位に両側半球のCBFと相関し、転帰不良群では左半球のCBFと相関した。病初期の左半球損傷の程度が失語症の回復にもっとも影響し、右半球は慢性期の回復にかかわる可能性が示された。
(高次脳機能研究 24(3) : 209～220, 2004)

Key Words : ポジトロンCT (PET), 失語症
positron emission tomography (PET), aphasia

失語症の経過を追跡すると、病初期に失語症状が重度の症例の多くは回復不良だが、数年以上の長い経過で緩徐に回復する場合もあり、個人差が大きい。失語症の回復に影響を及ぼす因子は多様である。疾患要因としては病因、病巣部位や病巣の大きさなどがあり、生物学的要因としては年齢、性別、利き手などの言語機能にかかわる大脳半球側性化の個人差などがある。また、社会的要因としては、言語訓練、教育年数、社会環境なども重視されている。失語症の回復にかかわる脳機能の研究では、脳の器質的な変化を示す脳形態画像のCTやMRIのみならず、脳の循環代謝を示すpositron emission tomography (PET) や single photon emission computed tomography (SPECT) などの脳機能画像の解析が不可欠である。脳血流量 (CBF) や脳酸素消費量

(CMRO₂)、脳ブドウ糖消費量などの定量性に関して、PETによる測定は他の測定方法よりも確立されている。自験例でPETやSPECTで得られた安静時のCBFからみた失語症の予後予測や回復にかかわる脳の領域について、評価時期、年齢、失語症の種類、性別などの要因との関連性を検討した。

I. 対象と方法

対象は右手利きの左内頸動脈または左中大脳動脈皮質域の脳梗塞64例で、平均年齢は62±11歳、男性48例、女性16例である。初回評価は平均85±211日、最終評価は平均318±502日の時点で、標準失語症検査 (SLTA) による失語症状の評価を行い、同時期にPETで安静覚醒時のCBFの測定を施行した。このうち25例はCBF

*秋田県立リハビリテーション・精神医療センターリハビリテーション科
〒019-2413 秋田県仙北郡協和町上淀川字五百刈田352

**秋田県立脳血管研究センター 神経内科

受稿日 2004年6月30日

表1 最終SLTA 正答率と初回平均 CBF との相関係数
最終SLTA vs. 初回平均 CBF (n=64)

SLTA \	平均	聴く	話す	読む	書く
左半球 CBF	0.48**	0.44**	0.53**	0.46**	0.43**
右半球 CBF	0.26*	0.31*	0.29*	0.25*	0.25*

* : p<0.05 ** : p<0.01 ns : 有意な相関なし

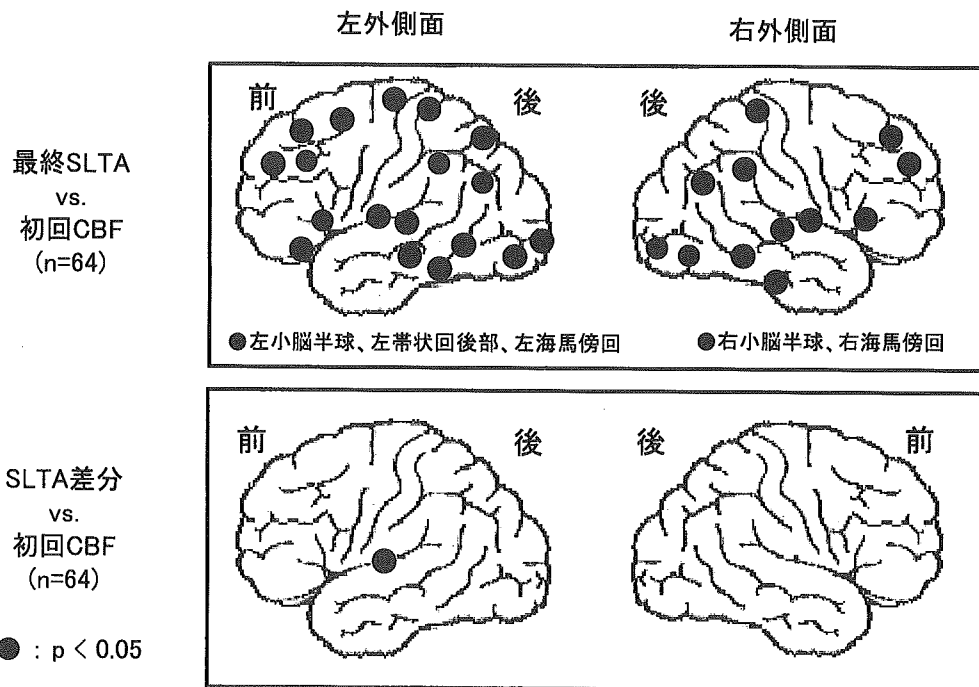


図1 SLTA 平均正答率と初回の局所 CBF との相関

を2回測定した。64例全例の初回SLTAの平均正答率は40.1±25.4%で、最終SLTAは54.8±29.9%であった。CBFは患者ごとに視察的にMRIと対比して、PET画像上の合計55部位に関心領域を設定し、局所のCBFを算出した。患者のSLTAの全体平均、および、聴く、話す、読む、書く項目別の平均正答率と大脳半球平均CBF、局所CBFとのSpearmanの順位相関係数を求め、統計的有意性を検討した(有意水準p<0.05)。

II. 結 果

64例全体の初回の大脳半球平均CBFと最終SLTA正答率との相関関係では、最終SLTAの平均正答率(転帰)は、左半球のCBFと有意な相関関係を認めた(表1)。初回SLTAと最終

SLTAの正答率の差分(回復)と半球平均CBFとは相関を認めなかった。最終SLTAの平均正答率と局所CBFとの相関では、左半球のBroca領域、Wernicke領域、縁上回、角回を含む広範な領域や、右半球の右下前頭回後部、右側頭葉、右頭頂葉で相関を認めた。SLTAの差分は左側頭葉のCBFとのみ相関を認めた(図1)。

評価時期、年齢、失語症の種類、性別、回復の程度別の検討結果を示す。

1. 評価時期(表2a, 表2b)

失語症状の最終評価の時期が、発症から90日未満(24例)、90~180日(21例)、180日以後(19例)の群別に、最終SLTAの正答率と初回の大脳半球平均CBFとの相関関係を検討した。最終評価が発症から90日以内では、最終SLTAの正答率は左半球優位に両側半球CBFと有意に

表2a 評価時期別の最終 SLTA の正答率と初回の半球平均 CBF との相関

SLTA 評価時期	半球	平均	聴く	話す	読む	書く
90日未満 (n=24)	左	0.68**	0.73**	0.70**	0.70**	0.57**
	右	ns	ns	ns	ns	ns
90~180日 (n=21)	左	0.50*	0.50*	0.49*	0.53*	ns
	右	0.49*	0.50*	0.46*	0.49*	0.48*
180日以後 (n=19)	左	ns	ns	ns	ns	ns
	右	ns	ns	ns	ns	ns

* : p<0.05 ** : p<0.01 ns : 有意な相関なし

表2b 評価時期別の最終 SLTA の正答率と初回の半球平均 CBF との相関

SLTA 評価時期	半球	平均	聴く	話す	読む	書く
初回30日以内 最終90日以内 (n=22)	左	0.66**	0.71**	0.67**	0.67**	0.57**
	右	ns	ns	ns	ns	ns
初回30日以内 最終90日以後 (n=20)	左	0.50*	0.51*	0.55*	ns	ns
	右	0.66**	0.68**	0.60**	0.65**	0.63**
初回30日以後 最終90日以後 (n=20)	左	ns	ns	ns	ns	ns
	右	ns	ns	ns	ns	ns

* : p<0.05 ** : p<0.01 ns : 有意な相関なし

相関し、90~180日では両側半球で弱い相関を認めたが、180日以後ではいずれの半球においても相関を認めなかった(表2a)。

さらに初回評価と最終評価の時期を細分して、初回CBFが30日以内で最終SLTAが90日以内(22例)、初回CBFが30日以内で最終SLTAが90日以後(20例)、初回CBFが30日以後で最終SLTAが90日以後(20例)の3群で、最終SLTAの平均正答率と初回の大脳半球平均CBFとの相関関係を検討した。初回CBFが30日以後、最終SLTAが90日以内の症例は2例のみのため解析から除外した。初回CBF30日以内、最終SLTA90日以内では、左半球優位に有意な相関を認めた。初回CBF30日以内、最終SLTA90日以後では両側半球、とくに右半球のCBFと密な相関を認めた(表2b)。初回CBFが30日以後、最終SLTA90日以後では、SLTAの正答率はいずれの半球のCBFとも相関

を認めなかった。

2. 年齢(表3)

最終評価時の年齢層によって、55歳未満(15例)、55~69歳(35例)、70歳以上(14例)の群別に、最終SLTAの正答率と初回の大脳半球平均CBFとの相関関係を検討した。最終SLTAの成績は3群間で有意差を認めなかった。SLTAの正答率は、平均55歳未満では両側半球のCBFと相関を認めたが、55~69歳では左半球の平均CBFとのみ弱い相関を認めた。70歳以上では有意な相関を認めなかった。

3. 失語症の種類(表4, 図2)

失語症の種類別に、運動失語群(23例)と感覚失語群(21例)において、最終SLTAの正答率と初回の大脳半球平均CBFとの相関関係を検討した。運動失語群は話す、読む項目の平均正答率と左半球のCBFとの相関を認め、感覚失語群は聴く項目で両側半球CBFと、話す項目で左半

表3 年齢層別の最終SLTAの正答率と初回の半球平均CBFとの相関

年齢	SLTA	半球 CBF	平均	聴く	話す	読む	書く
55歳未満 (n=15)		左	0.80**	0.77**	0.79**	0.85**	0.75**
		右	0.71**	0.70**	0.69*	0.82**	0.75**
55~69歳 (n=35)		左	0.38*	0.38*	0.42*	ns	0.35*
		右	ns	ns	ns	ns	ns
70歳以上 (n=14)		左	ns	ns	ns	ns	ns
		右	ns	ns	ns	ns	ns

* : p<0.05 ** : p<0.01 ns : 有意な相関なし

表4 失語症類型別の最終SLTAの正答率と初回の半球平均CBFとの相関

SLTA	半球 CBF	平均	聴く	話す	読む	書く
運動失語 (n=23)	左	ns	ns	0.46*	0.42*	ns
	右	ns	ns	ns	ns	ns
感覚失語 (n=21)	左	ns	0.49*	ns	0.47*	ns
	右	ns	0.49*	ns	ns	ns

* : p<0.05 ** : p<0.01 ns : 有意な相関なし

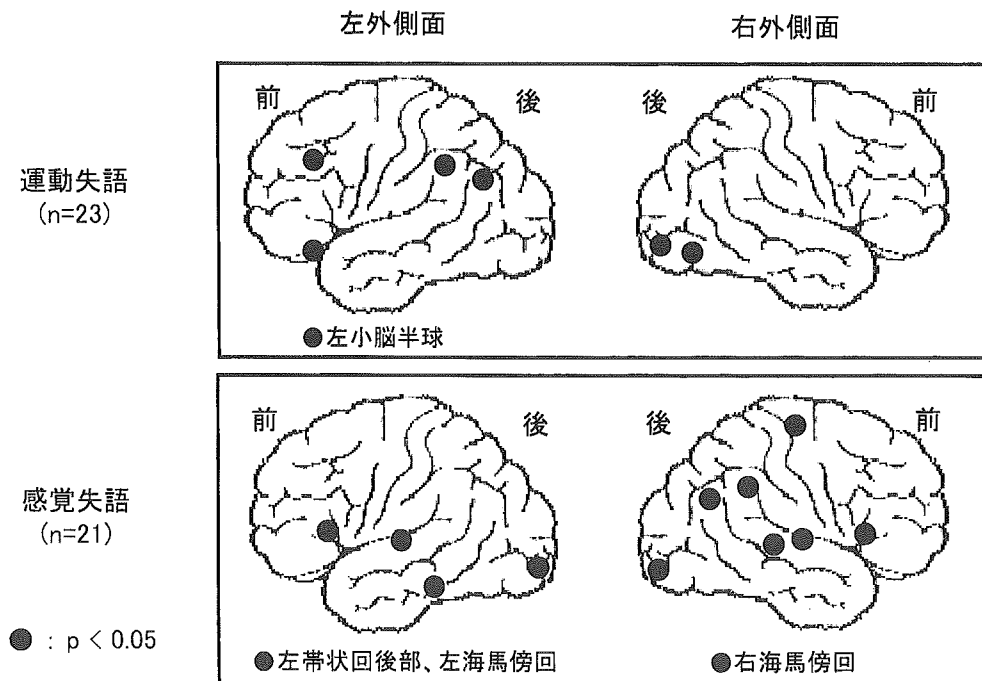


図2 失語症類型別の最終SLTAの正答率と初回の局所CBFとの相関

球 CBF との相関を認めた (表 4)。局所 CBF との相関では、運動失語においては左半球優位に左前脳基底部や縁上回、角回、左前頭眼野、右後頭

葉などの局所 CBF と相関を認めた。感覚失語では右半球優位に、Broca 領域、Wernicke 領域、左下側頭回、左後頭葉、右下前頭回、右側頭葉、

表5 性別の最終SLTAの正答率と初回の半球平均CBFとの相関

SLTA \ 半球	半球 CBF	平均	聴く	話す	読む	書く
男性 (n=48)	左	0.50**	0.54**	0.53**	0.48**	0.48**
	右	ns	ns	ns	ns	ns
女性 (n=16)	左	ns	0.47*	0.63*	ns	ns
	右	0.62*	0.70**	0.53**	0.71**	0.62*

*: p<0.05 ** : p<0.01 ns : 有意な相関なし

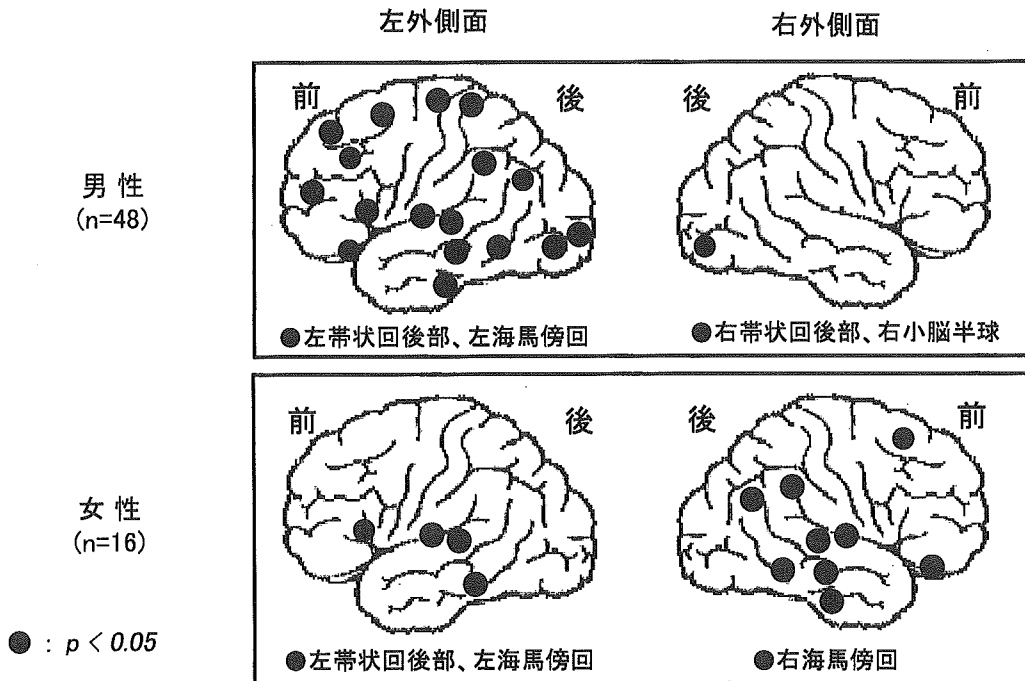


図3 性別の最終SLTAの正答率と初回の局所CBFとの相関

右頭頂葉の局所CBFと相関を認めた(図2)。

4. 性別(表5, 図3)

男性48例, 女性16例の2群で最終SLTAの正答率と初回の大脳半球平均CBFとの相関関係を検討した。SLTAの正答率は男女で有意差を認めなかった。男性では, SLTAの正答率は左半球のCBFとのみ相関を認めたのに対して, 女性は両側半球のCBFと相関を認め, 項目別にも右半球は左半球より密な相関を認めた(表5)。最終SLTAと初回の局所CBFとの相関においても, 男性は左半球優位に相関を認め, 女性は右半球では左半球より広範な領域のCBFと相関を認めた(図3)。

5. 失語症状の回復の程度とCBF(表6a, 表6b, 表7, 図4)

失語症状の回復の程度と初回CBFとの関連性について, 最終SLTAの成績(転帰)と, 最終評価と初回評価のSLTAの差分(回復)に分けて検討した。最終SLTAの正答率が症例全体の平均値(59.9%)以上の転帰良好群32例(平均80.7%)と, 平均値未満の転帰不良群32例(平均28.8%)の2群で, 最終SLTAの正答率と初回平均CBFとの相関を検討した。転帰良好群では, 最終SLTAは両側半球の初回平均CBFと相関を認め, 左半球では項目別にもより密な相関を認めたが, 転帰不良群では話す項目の正答率と左半球平均CBFのみ相関を認めた(表6a)。最

表6a 転帰別の最終 SLTA の正答率と初回の半球平均 CBF との相関

初回 CBF \ SLTA	半球 CBF	平均	聴く	話す	読む	書く
転帰良好群 (n=32)	左	0.48**	0.54**	0.52**	0.57**	ns
	右	0.44*	0.43*	0.43*	0.49**	ns
転帰不良群 (n=32)	左	ns	ns	0.44*	ns	ns
	右	ns	ns	ns	ns	ns

* : p<0.05 ** : p<0.01 ns : 有意な相関なし

表6b 回復程度別の最終 SLTA の正答率と初回の半球平均 CBF との相関

初回 CBF \ SLTA	半球 CBF	平均	聴く	話す	読む	書く
回復良好群 (n=30)	左	0.37*	0.40*	0.49*	0.39*	ns
	右	ns	ns	ns	ns	ns
回復不良群 (n=34)	左	0.51**	0.46**	0.55**	0.37*	0.44*
	右	ns	0.34*	ns	ns	0.34*

* : p<0.05 ** : p<0.01 ns : 有意な相関なし

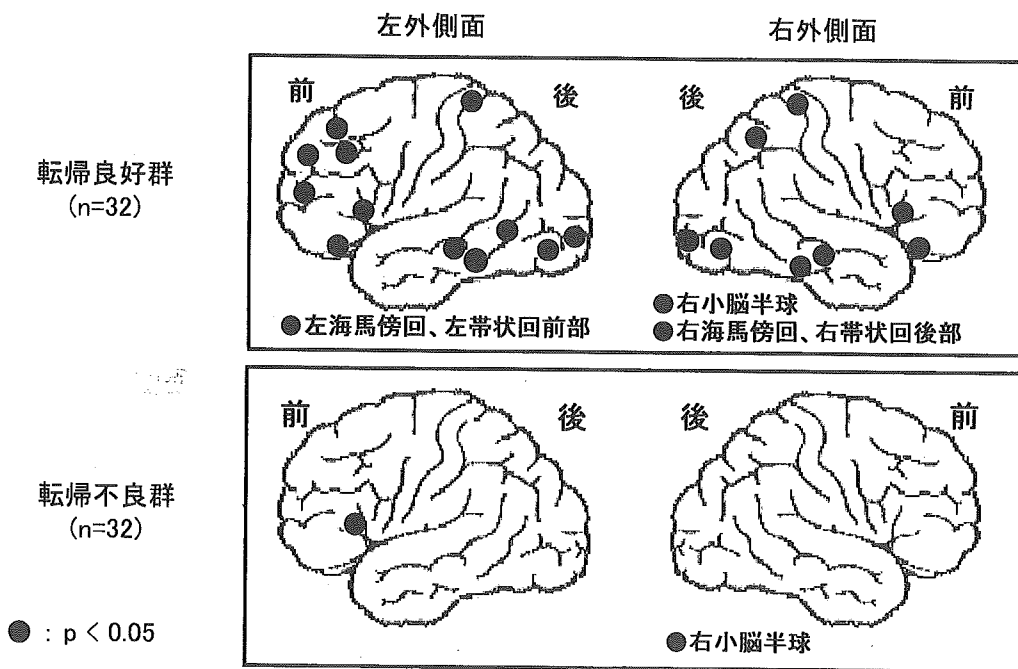


図4 転帰別の最終 SLTA の正答率と初回の局所 CBF との相関
—転帰良好群 32 例と転帰不良群 32 例の比較—

終 SLTA と初回の局所 CBF との相関を比較すると、転帰良好群は左半球優位に両側の前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉で有意な相関を認めたが、転帰不良群では左下前頭回の CBF とのみ相

関を認めた (図4)。

また、最終 SLTA と初回 SLTA の正答率の差分が、全症例の差分の平均値 (18.1%) 以上の回復良好群 30 例 (平均 32.2%) と、平均値未満の

表7 SLTA 正答率と半球平均 CBF との相関 (n=25)

SLTA vs. 左半球平均 CBF

左 CBF SLTA	初回 CBF	最終 CBF	CBF 差分
初回 SLTA	0.62**	0.59**	ns
最終 SLTA	0.70**	0.75**	ns
最終-初回差分	ns	ns	ns

SLTA vs. 右半球平均 CBF

右 CBF SLTA	初回 CBF	最終 CBF	CBF 差分
初回 SLTA	ns	ns	ns
最終 SLTA	ns	0.44*	ns
最終-初回差分	ns	ns	ns

*: p<0.05 ** : p<0.01 ns : 有意な相関なし

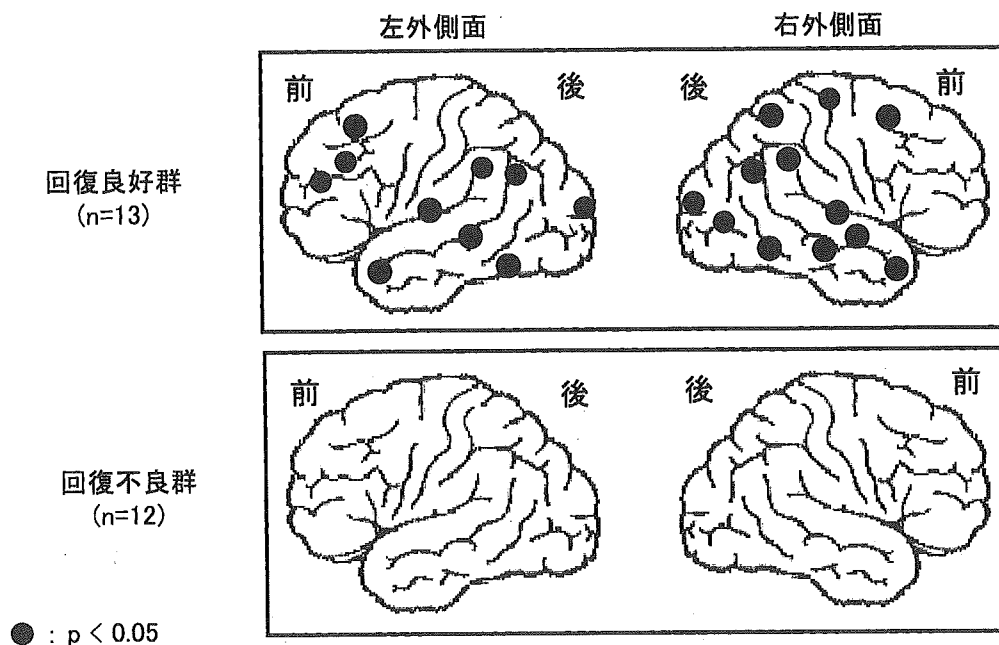


図5 SLTA の話す項目の正答率の差分と局所 CBF 差分との相関
—回復良好群 13 例と回復不良群 12 例の比較—

回復不良群 34 例 (平均 5.7%) の 2 群で、同様に最終 SLTA と初回平均 CBF との相関を検討した結果では、回復良好群は左半球 CBF と相関を認め、回復不良群は左半球 CBF と相関を認めただけ、聴く項目、書く項目の正答率は右半球平均 CBF と相関を認めた (表 6 b)。

CBF 測定を 2 回行った 25 例について、初回と最終 SLTA の正答率と、初回と 2 回目 CBF との相関関係を検討した。左半球の平均 CBF については、最終 SLTA と 2 回目の左半球 CBF との相関がもっとも高く、右半球については最終 SLTA と 2 回目の右半球 CBF のみ相関を認め

転帰不良群で転帰良好群と比較してCBFが低下している領域

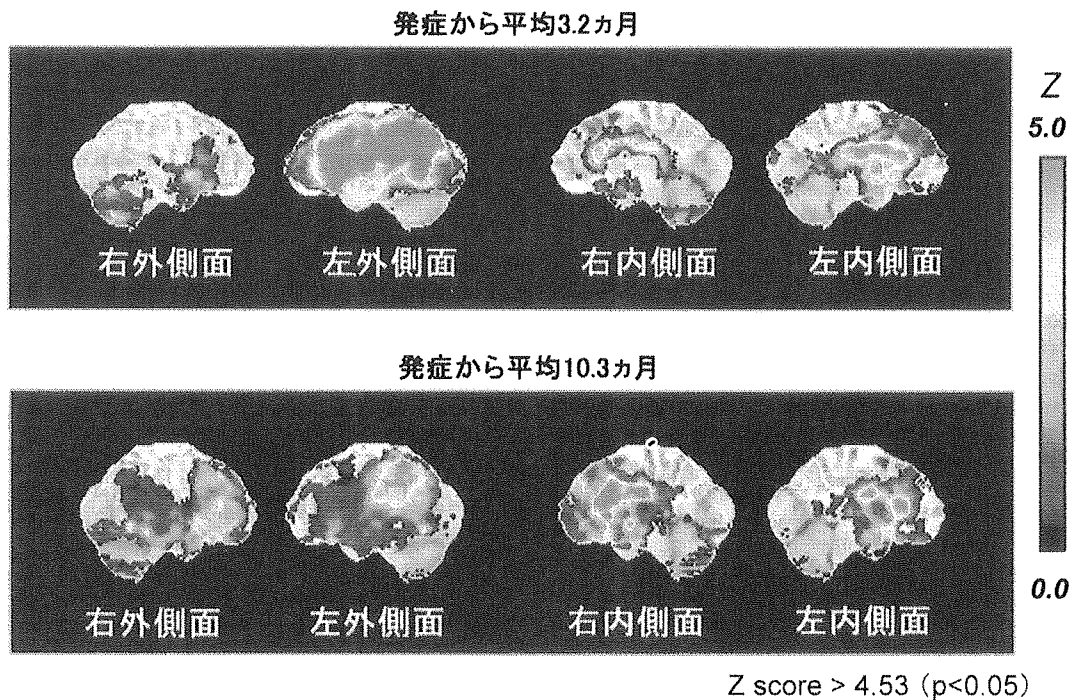


図6 SPECT 3D-SSP 解析
—転帰良好群 23 例と転帰不良群 22 例の比較—

た。SLTA の差分と CBF の差分とは有意な相関を認めなかった (表 7)。最終 SLTA の平均正答率が、25 例の平均値 (59.9%) 以上の転帰良好群 13 例 (平均 82.6%) と、平均値未満の転帰不良群 12 例 (平均 30.9%) を比べると、転帰良好群では初回の左半球 CBF と最終 SLTA の全体平均 ($r=0.65$)、話す項目の平均 ($r=0.81$) との相関を認め、転帰不良群では有意な相関を認めなかった。最終 SLTA と 2 回目の局所 CBF との相関では、転帰良好群のみ、左頭頂葉、左帯状回後部、右下前頭回の CBF と相関を認めた。

また、最終 SLTA と初回 SLTA の正答率の差分が、25 例の差分の平均値 (21.1%) 以上の回復良好群 13 例 (平均 26.8%) と、平均値未満の回復不良群 12 例 (平均 14.2%) の 2 群で比べると、回復良好群のみ、SLTA の話す項目の差分と両側の半球 CBF 差分との相関を認めた (左半球で $r=0.73$ 、右半球で $r=0.73$)。話す項目と局所 CBF の差分の相関では、回復良好群のみ両側大脳半球の広範な領域で CBF と相関を認めた (図 5)。

III. SPECT 3D-SSP 解析による検討 (図 6)

SPECT 3D-SSP 解析を用いて、右利きの慢性期脳血管障害 55 例 (平均 62 ± 12 歳) を対象に、初回平均 98 病日、2 回目 314 病日に失語症状の評価と安静時の IMP-SPECT を施行した。最終 SLTA の平均正答率が全 55 例の平均値 (51.8%) 以上の転帰良好群 23 例 (平均 78.5%) と、平均以下の転帰不良群 22 例 (平均 23.8%) の 2 群間で比較した。転帰不良群では転帰良好群より相対的に、初回は左半球の前頭葉、頭頂葉、側頭葉の広範囲で脳血流が低下しており、2 回目は左前頭、側頭、頭頂葉と右前頭葉、側頭葉で CBF の低下を認めた ($p < 0.05$)。

IV. 考 察

脳卒中のリハビリテーションでは、機能回復の予後予測が重要課題のひとつであり、エビデンスにもとづく回復予測に応じて、最適な訓練プログラムを設定する必要性が強調されている。脳損傷による運動麻痺と失語症の回復を比較すると、麻

痺の回復には一次感覚運動野、両側前頭葉、両側頭頂葉、両側錐体路などが関与し、ほぼ6ヵ月で回復はplateauに達する(豊倉2001, 鈴木2003)。これに対して言語機能はBroca野、Wernicke野などの中核的な言語領域以外に両側の脳半球、右小脳半球などもかかわる可能性が示されており、失語症の回復には運動麻痺に比べてより広範な領域が長期的に動員されると考えられる(横山ら1997, 佐野ら2000)。今回の安静時CBFからみた脳梗塞による失語の回復の検討をまとめると、

- ① 失語症状の回復には、発症から3ヵ月以内の病初期では病巣側の左半球優位、3~6ヵ月では右半球優位に両側大脳半球が関与していた。6ヵ月以後の長期的回復は病初期のCBFからは予測しにくいと考えられた。
- ② 年齢が若いほど失語の回復と病初期のCBFは有意に相関し、55歳以下では両側大脳半球が関与していた。70歳以上では病初期のCBFからの予後予測は困難であった。若年者では良好な回復を示すことが従来から指摘されており(北條ら1987, 佐野ら1996)、高齢であるほど加齢による残存脳の機能低下などの影響で回復が予測を下回る可能性がある。
- ③ 失語症の類型別には、運動失語では左半球優位に相関を認め、感覚失語では右半球優位に両側大脳半球がかかわる可能性があった。感覚失語では聴覚的理解の改善と右上側頭後部との関連が示されており(Mussoら1999)、従来報告を支持する結果であった。
- ④ 性別には、失語症状の回復は男性では左半球と、女性は両側半球との関連性が示唆された。今回の症例では、運動失語の23例中男性17例、女性6例で運動失語は男性が多く、感覚失語21例中男性10例、女性11例とほぼ同数であり、失語症の類型も性別の結果に反映されている可能性があった。
- ⑤ 失語症の回復とCBFの相関には言語様式別に差があり、聴く、話す能力の回復とCBFとの関連が高い傾向があった。失語症の類型にもよるが、仮名文字の処理や文の復唱は回

復しにくく(佐野ら1996)、若年者では書く、読む能力の良好な改善を示すことが報告されている(北條ら1987)。

- ⑥ 病初期の左半球損傷の重症度が失語症の転帰ともっとも関連性が高く、右半球は慢性期の回復にかかわる可能性があった。失語の転帰や回復の程度(差分)とCBFとの相関では、転帰良好群は左優位に両側半球と関連を認めたが、回復の程度でみると初回のCBFとの相関関係は必ずしも回復の程度とは対応しなかった。軽度の失語では天井効果によって回復の程度がSLTAの正答率に反映されない可能性も考えられる。

今回の結果では脳梗塞の発症からの期間が失語症状の回復に影響していた。脳卒中では急性期や亜急性期と慢性期の回復機序は異なる。急性期は病巣周辺の脳浮腫や脳血流の低下により、組織的に可逆的な虚血領域(penumbra)の機能低下をきたし、この活動性病巣が落ち着くことによって機能回復がみられる。病巣が固定した後の慢性期の回復は、中枢神経特有の脳の可塑性を示すと考えられる。脳の可塑性の発現機序には不明な点が多いが、脳の抑制系と興奮系のバランスの変化により、それまで解剖学的に連絡性を持っていたが、機能が抑制されて潜在化していた領域がアンマスクされることにより、機能をふたたび開始したとする説や、神経回路網の再構築説が提唱されている(長谷川2002)。循環代謝の改善が先か、言語機能の回復が先かは明確にしがたいが、脳卒中に関して言及すれば、急性期や亜急性期には、循環代謝量の増加に伴う神経活動の改善が先行して機能が回復し、慢性期は能動的な神経活動の改善が先行し、これに伴う循環代謝量の改善を認めると推察される。

失語症の回復にかかわる脳内メカニズムには、① 損傷された左半球の言語領域の回復、② 左半球の残存領域における機能の再構成、③ 右半球による代償機能や右半球皮質の賦活などがあげられている(長田ら2003)。左優位半球と右非優位半球のいずれが失語症の回復により貢献するかはいまだに議論が多い。失語症の回復は左半球病巣の範囲や病初期の失語症の重症度にもっとも影響