— 原 著 —

脳血管性痴呆における髄液線溶凝固関連因子について

小林 陽二

日本医科大学第2内科学教室 (主任: 赫 彰 郎 教授)
指導: 新城之介特任教授

The relationship between coagulation and fibrinolysis factors of cerebrospinal fluid and cerebrovascular dementia

Yoji Kobayashi

The Second Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Due to an increasing percentage of elderly people in our population, we face the social problem of an increasing number of senile dementia cases. Consequently, it is important to get a clear understanding of this condition. Thus a study was undertaken to investigate the relationship between cerebrovascular dementia, believed to be most associated with the dementia called arteriosclerosis, and coagulation and fibrinolysis factors.

α_1 -antitrypsin (α_1 -AT), α_2 -macroglobuline (α_2 -M), plasminogen (PLg), fibrinogen (Fbg), and FDP measurements were done on blood and cerebrospinal fluid in 34 cases of cerebrovascular dementia. The concentration of blood and cerebrospinal fluid, and each ratio of one to the other were compared to those of 37 normal people of the same age group. At the same time, Fbg and FDP, which supposedly have an especially close relationship with arteriosclerosis, were studied for any relationship they may have with the degree of dementia (HDR score) and encephalatrophy. The following results were obtained from the tests:

1) The α_2 -M concentration of blood was significantly higher in the group of cerebrovascular dementia cases than in the normal group. The values for α_1 -AT, PLg, and FDP were significantly lower. Regarding the Fbg density, the tests showed no significant difference.

2) The α_1 -AT and PLg concentrations of the cerebrospinal fluid were significantly higher in the dementia group than in the normal one. Also, the α_2 -M density was higher, though not significantly. On the other hand, the Fbg concentration of the cerebrospinal fluid was significantly lower. There were many cases in which no FDP was detected in the cerebrospinal fluid. The detection rate was 12% for the dementia group and 20% for the normal one.

3) In the dementia group compared to the normal one, the ratios of α_1 -AT and PLg of the cerebrospinal fluid to blood were significantly higher. The α_2 -M ratio was also higher, but not significantly higher. On the other hand, the Fbg concentration ratio was significantly lower while there was no clear difference regarding the FDP concentration. From the fact that a remarkably small amount of Fbg flowed from the blood to the cerebrospinal fluid it seemed that fibrin had been formed at either the blood brain barrier, the blood-cerebrospinal fluid barrier, or in the medullary cavity. That is to say, the brain tela including the cerebrovascular walls had undergone coagulation.

4) When the HDR scores and ratios of Fbg concentration of the cerebrospinal fluid to blood were compared, it was found that the lower the HDR score, the less Fbg flow. This indicates a close relationship between the degree of cerebrovascular dementia and the Fbg flow from cerebrospinal fluid.

5) After comparing ventricle enlargement and the ratio of Fbg concentration of the cerebrospinal fluid to blood by a brain CT scan, there appears to be no clear relationship

between encephalatrophy and Fbg flow from cerebrospinal fluid.

Key words : cerebrovascular dementia, coagulation and fibrinolysis factors, cerebrospinal fluid, HDR-score, encephalatrophy

緒 言

老年期の痴呆の発生頻度について、長谷川¹⁾は 65 才以上の高齢者では 4.5% であり、その内訳は 65 才以上 69 才未満では 1.9% であるが、85 才以上では 26.8% と著明に増加すると報告し、加齢と密接な関係のあることを指摘している。今日、高齢者人口が次第に増加する傾向にあることから、老年期の痴呆に対する解明は医学的にも社会的にも重要な課題と考える。

老年期の痴呆は、石井²⁾によれば①脳血管性痴呆(脳動脈硬化性痴呆)、②初老期、老年期痴呆(老年性痴呆、Alzheimer 病、Pick 病)、③ Parkinson 病、④ Huntington 舞蹈病および他の遺伝性疾患の四つに分類されているが、これらの老年期の痴呆のうち、内科医として日常診療の場で接する機会の最も多いものは脳血管性痴呆である。この脳血管性痴呆は、従来脳動脈硬化性痴呆と称されてきたものに相当するが、1900 年ころより Klippel, Alzheimer らにより脳に多発する小梗塞による痴呆症状を主症状とした疾患として提唱されたもので、その後 Hachinski ら³⁾によって提唱された multi infarct dementia (以下 MID と略す)と同意の疾患と考えられている。

他方、近年諸家の研究により、動脈硬化⁴⁻⁶⁾や脳梗塞と血液線溶、凝固との関連性が次第に明らかにされてきた。

そこで、著者は脳血管性痴呆における線溶、凝固の態度に着目し、また末梢血液成分より、より直接的に中枢神経系の病態を反映するのは髄液成分であると考えられることから、血液および髄液の線溶、凝固関連因子であるプラスミノゲン (PLg)、フィブリノーゲン (Fbg)、FDP (fibrine and fibrinogen degradation products)、 α_1 -アンチトリプシン (α_1 -AT)、および α_2 -マクログロブリン (α_2 -M) について検索した。また Fbg, FDP については、患者の知的精神機能評価また脳 CT スキャンよりみた脳室拡大の程度との関連についても検討した。

研究対象および方法

(1) 研究対象

対象は、脳動脈硬化性痴呆と診断された東京都養育院東村山分院在住の患者 25 例、および市立富士宮総合病院入院の 9 例の計 34 例で、年齢は 40~88 才、平均 74 才、性別は男性 13 例、女性 21 例であり、いずれも臨床的に文部省研究班の脳動脈硬化症診断基準に合致し、脳血管性痴呆(脳動脈硬化性痴呆)と診断された患者である。その主要臨床症状はめまい、頭重感、持続する頭痛および痴呆症状であったが、過去に明確な脳血管障害の既往歴を有する例、CT 上で明らかな脳梗塞、脳出血を認めた例および糖尿病で加療中の患者は対象から除外した。対照は同年代の 66~82 才、平均 76 才の老年健康者 37 例である。

(2) 研究方法

血液は朝食前安静時に肘静脈より採取したが、全例で溶血を認めなかった。髄液も同じく腰椎穿刺により採取したが、髄液は血性あるいは混濁を認めたものは除外し次の測定を行った。

1) 髄液中 α_1 -AT, α_2 -M および PLg の測定

微量である髄液中のこれらの因子は通常、single radial immuno diffusion 法 (以下 SRID 法と略す) では測定不可能なため、髄液 5 ml をセロファンチューブに封入し、2 時間蒸留水中で透析した後に真空凍結乾燥器にて濃縮を行った (この処理により髄液蛋白は可及的に変化を免れると考えられる)。この方法で髄液を乾燥させて粉末とし、これに蒸留水を加え髄液原液の 40 倍濃縮液を作った後に、ヴェリング・ヴェルケ社製 M パルチゲンを用いて SRID 法で測定し、測定値の 1/40 を濃度とした。

髄液および血液の測定値より髄液血液比 (以下 C/B-ratio と略す) を求め、この髄液血液比は凝固、線溶因子の血液より髄液への移行を示す指標と推測されることから、髄液血液比をもって移行率とした。すなわち、 α_1 -AT, α_2 -M, PLg などの C/B-ratio はそれぞれ次式 (1)~(3) により求めた。

$$\alpha_1\text{-AT C/B ratio (\%)} = \frac{\text{髄液 } \alpha_1\text{-AT}}{\text{血液 } \alpha_1\text{-AT}} \times 100 \dots (1)$$

$$\alpha_2\text{-M C/B ratio (\%)} = \frac{\text{髄液 } \alpha_2\text{-M}}{\text{血液 } \alpha_2\text{-M}} \times 100 \dots (2)$$

$$\text{PLg C/B ratio (\%)} = \frac{\text{髄液 PLg}}{\text{血液 PLg}} \times 100 \dots (3)$$

なお C/B-ratio 算出のために、これらの因子の血中

α_1 -antitrypsin

Photo. 1 Plasma α_1 -antitrypsin level by SRID method

① : P.S.P (protein standard plasma)×1, ② : P.S.P ×2, ③ : P.S.P×4, ④ : sample serum×2, ⑤ : sample serum×4, ⑥ : sample serum×8

濃度はMパルチゲンを使用し, SRID 法で測定した。**Photo. 1** に血液 α_1 -AT の SRID 法による測定の実際を示した。

2) 髄液内 Fbg および FDP の測定

採取した髄液に 3.8% クエン酸ソーダを加え Fbg から FDP への分解を停止させた群, トロンビン (20 NIH μ /m/CSF)・トリプシン-inhibitor (3600 NF μ /m/CSF) で Fbg を FDP へと分解した群に分け, **Fig. 1** のごとく処置を行った後に, 前述の各因子同様に真空凍結乾燥法により濃縮し, ベーリング・ヴェルケ社製ウサギ抗ヒト抗 Fbg 血清を使用し, Laurell electro immuno diffusion 法 (以上 EID 法と略す) により測定した。泳動条件は電圧 250 V, 電流 30 mA, 泳動時間 6 時間である。**Photo. 2** に Laurell EID 法の

Laurell EID

Photo.2 Immunelectrophoresis of CSF Fbg and FDP by Laurell method

1 : P.S.P (protein standard plasma)×8, 2 : P.S.P ×16, 3 : P.S.P×32, 4 : P.S.P×64, 5 : Fbg+FDP, 6 : FDP

実際を示した。Fbg, FDP と他の因子同様に血液髄液移行率を求め評価した。血液中 Fbg はチロジン法 (Quick 法) で, FDP は latex agglutination test で測定した。

(3) 知的精神機能評価

患者の痴呆の程度は面接により, 長谷川式簡易知的精神機能評価スケール表を用いて **Fig. 2** の項目についてスケール値 (以下 HDR-スコアと略す) を決定し, Fbg, FDP の髄液移行率とを比較した。痴呆群は主として HDR-スコア 10 以下の痴呆確実な例であり, 健常群は 25 以上を使用した。

(4) 脳室拡大の程度の判定

脳 CT スキャンにより, **Fig. 3** のような Meese らの脳室拡大度スケールに準じた基準で, グレード 0~Ⅲに分類する脳室拡大度をもって脳萎縮の程度と

Fig. 1 Preparation of CSF Fbg and FDP

No.	質問内容	配点
1	今日は何日か？ (又は)何曜日か？	0 3
2	ここはどこですか？	0 2.5
3	年齢は？	0 2
4	最近起こった出来事からどの位たったか？ (又は)いつ頃でしたか？	0 2.5
5	生まれたのはどこか？	0 2
6	大東亜戦争の終了年は？ (又は)関東大震災はいつだったか？	0 3.5
7	1年は何日か？ (又は)1時間は何分か？	0 2.5
8	日本の総理大臣名は？	0 3
9	100から7を順に引いてください (100-7=93), (93-7=86)	0 2 4
10	数字の逆唱 (6→8→2), (3→5→2→9)を逆に言わせる	0 2 4
11	5つの物品の記憶 (歯ブラシ, 100円硬貨, ナイフ, 櫛, スプーン)	0 0.5 1.5 2.5 3.5
合 計		

得点：31以上=Normal 30.5~22=Sub-normal 21.5~10.5=Pre-dementia 10以下=Dementia

Fig. 2 Hasegawa dementia scale

- ① Huckman Number : A+B
 ② Ⅲrd. Ventricle : C
 ③ Ventricle Index : D/A
 ④ Cella Media Index : E/F
 ⑤ Temporal Horn

W. MEESE, W. LANKSCH and S. WENDE

grade	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
0	<17mm	<1.3mm	>1.5	>4.0	(一)
I	17~20	1.3~2.0	1.5~1.3	4.0~3.5	点 状
II	21~24	2.0~3.0	1.3~1.0	3.5~3.0	面 積
III	>24	>3.0	<1.0	>3.0	より以上

日医大附属病院 CT-SCANによる

Fig. 3 Ventricular enlargement by CT scan

した。

結 果

1. 血液線溶凝固関連蛋白

脳血管性痴呆群の血液線溶凝固関連蛋白濃度は、**Table 1** に示すごとく、老年健常群のそれと比較して痴呆群では α_1 -AT, PLg および FDP は有意に低値を示し ($p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.01$), 逆に α_2 -

Table 1 Concentration of blood coagulation-fibrinolysis factors

	Dementia	Control
α_1 -AT	215.00±41.63mg/dl n=9	359.00±146.29mg/dl n=24
α_2 -M	319.00±52.76mg/dl n=9	280.00±76.04 mg/dl n=24
PLg	10.39±1.47 mg/dl n=9	13.67±3.41 mg/dl n=24
Fbg	345.00±84.57mg/dl n=9	360.00±98.45 mg/dl n=24
FDP	9.29±1.64 μ g/ml n=12	10.50±1.75 μ g/ml n=10

Mean±S.D. * $P < 0.001$ ** $P < 0.1$ *** $P < 0.01$

Mは有意に高値を示したが ($p < 0.1$), Fbg は有意な差を認めなかった。

2. 髄液線溶凝固関連蛋白

脳血管性痴呆群では、髄液線溶凝固関連蛋白濃度は、**Table 2** のごとく健常群のそれと比較し、 α_1 -AT および PLg は有意に高値であり ($p < 0.001$, $p < 0.001$), α_2 -M および FDP も高値であったがその差は有意ではなかった。Fbg は逆に痴呆群で有意に低値であり ($p < 0.005$), Fbg のみが低値であることが注目された。FDP は健常群、痴呆群ともに検出されない例が多く、検出率は健常群 20%, 痴呆群 12% で、統計学的処理は不可能であった。以上の成績より痴呆群では α_1 -AT, PLg, α_2 -M および FDP は高値を示したのに対して、Fbg のみ低値であり、他の因

Table 2 Concentration of CSF coagulation-fibrinolysis factors

	Dementia (%)	Control (%)
α_1 -AT	$1.08 \pm 0.33^*$ n = 9	0.42 ± 0.13 n = 24
α_2 -M	0.22 ± 0.06 n = 9	0.20 ± 0.07 n = 24
Plg	$0.69 \pm 0.18^*$ n = 9	0.36 ± 0.10 n = 24
Fbg	$0.05 \pm 0.02^*$ n = 9	0.10 ± 0.05 n = 24

Mean $\pm$ S.D. * P < 0.001

子と同様の態度を示さなかったことから Fbg の特異性が伺われる。

3. 脳血管性痴呆の線溶凝固関連蛋白の血液髄液移行率

脳血管性痴呆では、各因子の血液髄液移行率は Table 3 に示すごとく、健常群のそれと比較し、痴呆群では α_1 -AT および PLg は有意に高値を示し (p < 0.001, p < 0.001), α_2 -M も痴呆群で高移行率であったが、有意ではなかった。Fbg は他の因子と異なり、痴呆群では正常群の 50% と移行率が低く、かつ有意であった (p < 0.001)。

各因子は Fig. 4 に示すごとく、健常群、痴呆群ともに α_1 -AT > PLg > α_2 -M > Fbg の順位で移行しやすいことを認めたが、各因子の分子量は大きいものから α_2 -M (770000) > Fbg (340000) > PLg (92000) > α_1 -AT (52000) の順であり、移行は必ずしも分子量依存性でないことが認められ、脳血液関門、脳髄液関門の特異な選択的透過性の存在が推測された。

Table 3 Ratios of coagulation-fibrinolysis factors of cerebrospinal fluid to blood

	Dementia	Control
α_1 -AT	$2.20 \pm 0.29 \text{ mg/dl}^*$ n = 9	$1.43 \pm 0.39 \text{ mg/dl}$ n = 24
α_2 -M	$0.70 \pm 0.33 \text{ mg/dl}$ n = 9	$0.52 \pm 0.09 \text{ mg/dl}$ n = 24
Plg	$0.06 \pm 0.01 \text{ mg/dl}^*$ n = 9	$0.05 \pm 0.01 \text{ mg/dl}$ n = 24
Fbg	$0.16 \pm 0.19 \text{ mg/dl}^{**}$ n = 9	$0.32 \pm 0.02 \text{ mg/dl}$ n = 24
FDP	$0.04 \pm 0.09 \text{ } \mu\text{g/ml}$ n = 12	$0.03 \pm 0.07 \text{ } \mu\text{g/ml}$ n = 10

Mean $\pm$ S.D. * P < 0.001 ** P < 0.005

Fig. 4 Comparison of ratios of coagulation-fibrinolysis factors of cerebrospinal fluid to blood

4. Fbg および FDP 血液髄液移行率と HDR-スコア

動脈硬化性疾患と密接な関連があるとされている Fbg の C/B ratio と知的精神機能評価値との関係は、Fig. 5 のごとく HDR-スコアの低い例ほど Fbg の血液髄液移行率は低く、HDR-スコアの高い例ほど移行が良好な傾向を認め、臨床的痴呆度と Fbg C/B

Fig. 5 Correlation between HDR-score and Fbg C/B ratio

ratio とは相関関係を示したが、このことは脳血管性痴呆における脳血液関門、脳髄液関門の透過性変化を考えさせるものである。なお FDP 血液髄液移行率と HDR-スコアとの関係は髄液 FDP 検出率が低いため関連性についての検討は不可能であった。

5. Fbg および FDP 血液髄液移行率と CT スキャンよりみた脳室拡大度との関係

Fbg C/B ratio と脳室拡大度との関係は、Fig. 6 の

Fig. 6 Correlation between Fbg C/B ratio and ventricular enlargement

Fig. 7 Correlation between Grade of ventricular enlargement and HDR-score

ごとく有意な相関は認められず、Fbg の移行率が低値であるにもかかわらず脳室拡大が著しい例や、逆の例も認められた。以上の結果は脳血管性痴呆では、脳実質萎縮の程度と Fbg 血液髄液移行率は相関しないことを示すものとする。FDP 移行率との関係については、髄液 FDP 検出率が低いため、HDR-スコアとの関係の場合同様に検索ができなかった。

6. CT スキャンよりみた脳室拡大度と HDR-スコアとの関係

HDR-スコアと脳室拡大度との関係は Fig. 7 のごとく、有意な相関は認められず、HDR-スコアが高いにもかかわらず、脳室拡大が著しい例や、逆の例も認められた。以上の結果は、脳血管性痴呆では脳実質萎縮の程度と臨床的痴呆の程度は相関しないことを示すものとする。

考 案

脳動脈硬化性痴呆は、循環障害と関連した器質性脳症候群であり、従来精神科領域を中心に使用されてきた診断名²⁴⁾である。

近年 Hachinski²⁵⁾, Fisher ら²⁶⁾は、脳動脈硬化は従来考えられていたほど、痴呆発現に影響を示さず、多発性の脳小梗塞巣が痴呆発現の主体であるとし、multi infarct dementia (MID) との名称を提唱している。これに対して大友、亀山ら²⁶⁻²⁸⁾は、多発性小梗塞巣の痴呆発現における役割は重要であるが、脳動脈硬化と痴呆発現とは関係がないとする Fisher らの考え方に反対の見解を述べている。すなわち大友は 478 例の老年期の患者の剖検を行い、Willis 動脈輪を形成する主要動脈の硬化度を検索し、硬化性変化高度群と硬化を認めない群について、生前の痴呆発現率を比較し、高度硬化群の痴呆発現率 32.2% は硬化軽度あるいは硬化なし群の 6.3% より明らかに多いことから、痴呆発現と動脈硬化とは密接な関係があると報告している。眼底所見などと痴呆との関連を調べた著者らの検索結果も亀山らの見解を支持する。著者はこのような観点より、動脈硬化と痴呆の関係をさらに詳細に検討する目的で本研究を行った。

動脈硬化性疾患と血液線溶凝固との関連については多数の報告^{4-12, 22, 23, 29)}がなされている。前川ら²²⁾は動脈硬化性疾患においては血小板機能亢進、線溶能低下が認められ、広義の血液凝固性亢進が存在するとしており、松田ら²³⁾は各種動脈硬化性疾患において、血液

中線溶凝固因子濃度は、Fbg, α_1 -AT および FDP は増加し、PLg および α_2 -M は低下していると報告しているが、著者の成績では α_1 -AT, PLg および FDP は痴呆群で低値、 α_2 -M は痴呆群で高値、Fbg は変化を認めず、松田らの報告と異なるが、これは著者の健常群は高齢者群に属し、生理的にも動脈硬化が生じており、松田らの報告の健常群とは年齢層が異なるためと考えられる。

髄液（以下 CSF と略す）は従来、脳室内脈絡叢により産生され、脳表面のくも膜下腔に至り、くも膜絨毛を経て吸収されるとされてきたが、この説は Dandy³⁰⁾ のイヌの実験に負うところが多い。近年 Weed³¹⁾, Hassin³²⁾, Bering^{33,34)} らにより脈絡叢外での CSF 産生の可能性が認められてきたが、脈絡叢での CSF 産生はそのすべてではないとしても重要な産生部位であることに変わりはない。

他方、正常脳では血液脳関門、脳髄液関門とそれぞれ閾値の異なる関門がきわめて特異な選択的透過性を示すことは、多くの生理、解剖学者³⁵⁻⁴⁰⁾ により報告がなされている。これらの関門がなぜそのような特異な選択的透過性を示すかについては、Weed, Brightman⁴¹⁾ らによる研究が注目されているが、完全な解明は現在なおなされていない。

先に著者が述べたごとく、数種の線溶凝固関連蛋白の血液より CSF への移行が必ずしも分子量依存性ではなかったことから、選択的透過性の可能性が示唆される。近年、精神機能障害と CSF との関係について興味あるいくつかの報告がある。Vardi ら⁴²⁾ は 40～68 才の痴呆患者に RISA を使用して RI システムグラフィックを行い、その 57% に CSF 循環時間の遅延、吸収障害を認め、その程度は脳萎縮の程度とよく一致し、同時に測定した T_1 , TSH の CSF 濃度は、健常群と比較して高濃度であったことから、正常状態では脳血液関門、脳髄液関門は機能の恒常性が保たれており、各種の物質は拡散により CSF 中へ浸透しているが、痴呆のような病的条件下ではこれらの関門の機能低下、破壊が生じ、異常な浸透率を呈し、その結果として CSF 中の物質濃度に異常をきたすと報告しており、著者の成績においても、痴呆群の CSF 中の α_1 -AT および PLg は有意に増加し、 α_2 -M も有意ではないが増加していたことから、脳血管性痴呆においても Vardi らの報告のごとくそれらの関門の恒常性変化が存在していることが考えられる。

他方、CSF 蛋白は正常状態で 50～60 mg/dl が含

有されており、E.Chr⁴³⁾ は正常状態では、免疫学的方法により血漿蛋白の一部の高分子蛋白 (IgM, β -lipoprotein) 以外はすべて検出されると報告している。線溶凝固関連蛋白については、丸山ら^{44,45)} は正常 CSF 中には、第 I～XII 因子までのいずれの凝固因子も検出されず、FDP < 0.5 ng/ml, α_2 -M : 0～0.08 mg/dl, α_1 -AT : 0～0.02 mg/dl, PLg : 0～0.2 mg/dl であると報告しており、前述した著者の成績とは α_1 -AT, α_2 -M および Fbg で異なるが、これは著者が対象とした痴呆群、健常群がともに高齢層に属すること、CSF を真空凍結乾燥法で濃縮を行った後に測定を行ったこと、Fbg では Laurell の EID 法を使用し測定を行ったことなど対象や測定法の違いによることなどが考えられる。

線溶凝固関連蛋白の血液髄液移行率についての報告は見られないが、著者の成績では、前に述べたごとく、 α_1 -AT, PLg, α_2 -M は高移行率であったが、Fbg の移行率は他の因子と異なり痴呆群で有意に低値であった。このことは、Fbg が血液脳関門、脳髄液関門通過後に髄腔内でプラスミンにより分解を受けた結果とも考えられるが、FDP の CSF 中濃度が増加していないことよりみて、Fbg が関門通過後にフィブリンおよびフィブリンモノマーの状態となって脊髄腔内に沈着すること、また脳動脈硬化に伴って脳動脈壁の組織凝固能が亢進し、Vasculokinase⁴⁶⁾ の作用により Fbg がフィブリンへと転化し、血管内に沈着することなどが推測される。前者は著者の成績で示したごとく、HDR-スコアが低い例ほど Fbg の移行率が低いことより、脊髄腔内沈着のフィブリン、フィブリンモノマーは、CSF の循環をさらに阻害して痴呆発現、その重症化を増強していることが考えられる。後者の脳循環障害もまた同様に作用していることが推測され、宮崎⁴⁷⁾ によれば頭蓋内大脳動脈系では、脳動脈硬化の程度が進行するに従って、頭部循環血液量は減少すると報告しており、後者の可能性もあることを示唆している。

以上は、脳血管性痴呆においては、脳血管壁を含めた脳組織の凝固能が亢進し、その結果として脳動脈硬化の重症化、さらには痴呆発現またその悪化に影響を及ぼしていることを推測させるものである。住吉⁴⁸⁾ の血管壁には凝固、線溶の両活性が存在しており、動脈内膜の組織トロンボプラスチン活性は加齢とともに増加し、高齢者の動脈や、硬化のある動脈では内皮障害がある場合、内膜より組織トロンボプラスチンが遊離

し、Fbg をフィブリンに転換し、血栓形成を促進しており、高齢者の動脈や硬化のある動脈では線溶能の低下がみられ、全体として高齢者や硬化動脈では凝固亢進状態にあると報告し、著者らと同様の見解をもっているように思われる。

他方、著者の成績で Fbg 髄液血液比と CT スキャンにおける脳室拡大度とは相関が認められなかった。このことは脳室拡大、すなわち脳実質萎縮と脳血管性痴呆における脳血液関門、脳髄液関門の恒常性変化とは直接的関係を有しないことを考えさせるものである。

著者は痴呆の程度の評価に長谷川式簡易知的精神機能評価スケール表を使用した³⁾が、老年期の痴呆の評価には、Kahn, Goldfarb の MSQ⁴⁹⁾、金子ら⁵⁰⁾による阪大式メモリースケール、新福ら⁵¹⁾の精神老化スケールなどがあるが、本研究で著者の採用した長谷川式スケール表は老年医学会などで標準化され、また方法論的に容易で有用性が高いことが確認されていることから使用した。脳血管性痴呆例における臨床症状と脳室拡大度との関連は有意な相関を認めず、臨床症状高度痴呆例でも脳室拡大を全く認めない例、逆に軽度でも著しい脳室拡大を認める例もあり、脳室拡大度と痴呆の程度は必ずしも一致しないことが認められた。

以上より脳血管性痴呆では、脳 CT スキャンにより計測した脳室拡大度より痴呆の程度を判定することは困難であると考ええる。

結 論

脳血管性痴呆 34 例と同年代の健常者 37 例について線溶凝固関連因子である髄液、血液の α_1 -AT, α_2 -M, PLg, Fbg, FDP を測定し、それらの髄液血液比を比較検討した。特に動脈硬化と関係あるとされている Fbg, FDP についてはそれらの髄液血液比と HDR-スコアによる痴呆の程度および CT スキャンによる脳室拡大度からみた脳萎縮の程度との関連性を検討し、次の結果を得た。

- 1) 脳血管性痴呆群では健常群と比較し、血液中の α_2 -M は有意に高値、 α_1 -AT, PLg, FDP は有意に低値を示し、また Fbg は有意の差を認めなかった。
- 2) 痴呆群では健常群と比較し、髄液中の α_1 -AT, PLg は有意に高値、 α_2 -M も有意ではないが高値を示したが、Fbg はこれらとは反対に有意に低値を示し特異的であった。髄液 FDP は検出される例は少なく、検出率は痴呆群 12%, 健常群 20% であった。

3) 脳 CT スキャンによる脳室拡大度と Fbg 髄液・血液比とでは、相関は認められず、脳萎縮と Fbg 髄液移行との間には明らかな関係は認められなかった。

4) 脳 CT スキャンによる脳室拡大度と HDR-スコアとの関係では、有意な相関は認められず、脳萎縮と臨床的痴呆度との間には明らかな関係は認められなかった。

5) HDR-スコアと Fbg 髄液血液比との比較では、HDR-スコアが低い例ほど Fbg の髄液血液比が低値を示す傾向が認められ、脳血管性痴呆の病態と Fbg 髄液移行との間に密接な関係のあることが示唆されたが、FDP の髄液血液比との比較検討はできなかった。

6) 痴呆群では健常群と比較し、線溶凝固関連因子の髄液血液比は α_1 -AT, PLg で有意に、また α_2 -M では有意ではないが高値を示し、Fbg では逆に有意に低値を示した。FDP は両群で明らかな差を認めなかった。痴呆群でこのように血液 Fbg の髄液移行が他の因子と異なり特異的に低いことは、血液脳関門や血液髄液関門あるいは髄腔内での Fbg のフィブリンへの転化の亢進、すなわち脳血管壁を含めた脳組織の凝固能が亢進していることを考えさせるものである。

稿を終るに臨み、終始御指導をいただきました伊与田浩介博士に心からの感謝の意を表します。

なお本論文の要旨は、第 22 回日本老年医学会総会 (1980 年)、第 22 回日本神経学会総会 (1981 年) において発表した。

文 献

- 1) 長谷川和夫：痴呆；検査-痴呆の診定。老年医学，18，587～592，1980。
- 2) 石井毅：痴呆；病理。老年医学，18，573～580，1980。
- 3) Hachinski, V.C., Lassen, N.A., and Marshall, J. : Multi infarct dementia ; A course of mental deterioration in the elderly. Lancet, 2, 207～209, 1974.
- 4) Mustard, J.F., and Packman, M.A. : Role of platelets and thrombosis in atherosclerosis. Atherosclerosis, 14, 1961～1969, 1971.
- 5) 松田保：動脈硬化と線溶。日臨，31，836～843，1973。
- 6) Spaet, T.H. : Thrombosis, atherosclerosis and endothelium. Am. Heart J., 87, 661～668, 1974.
- 7) Gaston, L.W., Brooks, J.E., Blumenthal, H.J., and Miller, C.E. : A study of blood coagulation following an acute stroke. Stroke, 2, 81～87, 1971.
- 8) Sharma, S.C., Vijayan, G.P., Suri, M.L., and

- Seth, H.N. : Platelet adhesiveness in young patients with ischemic stroke. *J. Clin. Pathol.*, **30**, 649~652, 1977.
- 9) Steele, P., Carroll, J., Overfield, D., and Genton, E. : Effect of Sulfinpyrazone on platelet survival time in patients with transient cerebral ischemic attacks. *Stroke*, **7**, 10~11, 1976.
- 10) Harker, L.A., and Slichter, S.J. : Arterial and venous thromboembolism ; Kinetic characterization and evaluation of therapy. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, **31**, 188~203, 1974.
- 11) Pilgeram, L.O., Chee, A.N., and Vondem, B.G. : Evidence for abnormalities in clotting and thrombolysis as a risk factor for stroke. *Stroke*, **4**, 643~657, 1973.
- 12) Fletcher, A.P., Alkjaersig, N., Daries, A., Lewis, M., Brooks, J., Hardin, W., Landau, W., and Raichle, M.E. : Blood coagulation and plasma fibrinolytic enzyme system pathophysiology in stroke. *Stroke*, **7**, 337~348, 1976.
- 13) 金子英夫, 中村元臣 : フィブリノーゲンと動脈硬化。血と脈管, **5**, 857~865, 1974.
- 14) 金子英夫, 浦西隆子, 中村元臣 : フィブリノーゲンと動脈硬化。動脈硬化, **3**, 427~435, 1976.
- 15) 佐藤修 : 髄液の産生と吸収。血と脈管, **5**, 867~871, 1974.
- 16) 谷栄一 : 髄液と脈絡叢および細胞間隙。第11回脳神経外科特別問題懇話会講演録 ; 髄液循環(第3循環)の病態生理, 1978.
- 17) 藤巻道男, 池松正次郎 : FDP. 日臨, **38** (春季増刊), 1209~1215, 1980.
- 18) 安部英 : 総論 特に FDP の由来識別について。血と脈管, **3**, 17~23, 1972.
- 19) 佐久昭, 春原経彦, 里宮吉二郎 : 髄液蛋白の微量定量法 (Laurell 法) について。日臨, **34**, 1751~1757, 1976.
- 20) 佐久昭 : 多発性硬化症の髄液および血清蛋白分画 ; Electroimmunoassay および single radial immunodiffusion 法による測定。臨神経, **15**, 184~190, 1975.
- 21) 横井晋 : 初老期痴呆。老年医学, **18**, 610~618, 1980.
- 22) 前川正 : 血液と血管壁。内科, **18**, 59~67, 1966.
- 23) 前川正 : 動脈硬化と凝固・線溶。1. 凝血能亢進と血栓症。日老医会誌, **8**, 111~117, 1971.
- 24) 稻永和豊, 大川敏彦 : Chronic brain syndrome. 老年医学, **18**, 599~606, 1980.
- 25) Fisher, M. : Dementia in cerebral vascular disease in Cerebral Vascular Disease. 6th, Princeton Conference (Toole, J.F., Sikert, R.G., and Whistmunt, G.P. eds.), New York, p. 232, 1968.
- 26) 大友英一 : Multi Infarct Dementia. クリニカ, **7**, 783~787, 1980.
- 27) 大友英一 : 老年者の脳。日老医会誌, **16**, 175~185, 1979.
- 28) 亀山正邦 : 特集「痴呆の臨床と鑑別」—内科の立場から ; 前頭葉連合野の血管障害と痴呆。精神医, **15**, 357~365, 1973.
- 29) Sise, H.S., Moschous, C.B., and Becker, R. : On the nature of hypercoagulability. *Am. J. Med.*, **33**, 667~678, 1962.
- 30) Dandy, W.E. : Experimental hydrocephalus. *Ann. Surg.*, **70**, 129~141, 1919.
- 31) Weed, L.H. : Studies on cerebral-spinal fluid. IV. The dural sources of cerebral-spinal fluid. *J. Med. Res.*, **31**, 93~111, 1914.
- 32) Hassin, G.B. : Notes on the nature and origine of the cerebro-spinal fluid. *J. Nerv. Ment. Dis.*, **59**, 113~121, 1924.
- 33) Bering, E.A., and Sato, O. : Hydrocephalus changes in formation and absorption of C.S.F within the cerebral ventriculus. *J. Neurosurg.*, **20**, 1050~1063, 1963.
- 34) Pappenheimer, J.R., Heisey, S.R., Jordan, E.F., and Downer, J.C. : Perfusion of the cerebral ventricular system in unanesthetized goats. *Am. J. Physiol.*, **203**, 763~774, 1962.
- 35) Paraicz, E. : Some peculiarities of the passage and absorption in the subarachnoidal spaces at increasing ICP investigated by radio isotope methods. "Intracranial pressures" (Brock, M., and Dietz, H.D. eds.), p. 33~36, Springer-Verlag, Heiderberg, New York, 1972.
- 36) Pollay, M., and Curl, F. : Secretion of cerebral-spinal fluid by ventricular ependyma of the rabbit. *Am. J. Physiol.*, **213**, 1031~1038, 1967.
- 37) Devson, H. : Physiology of the Cerebral-spinal Fluid. p. 82~103, J. & A. Churchill, London, 1967.
- 38) Eickhoff, K., Wikström, J., Poser, S., and Bauer, H. : Protein profile of cerebral-spinal fluid in multiple sclerosis with special reference to the function of the blood brain barrier. *J. Neurol.*, **214**, 207~215, 1977.
- 39) Felgenhauer, K., Schliep, G., and Rapic, N. : Evaluation of the blood-CSF barrier by protein gradients and the humoral immune response within central nervous system. *J. Neurol. Sci.*, **30**, 113~128, 1976.
- 40) Schliep, G., and Felgenhauer, K. : The α_2 -macroglobuline level in cerebrospinal fluid; A parameter for the condition of the blood-CSF barrier. *J. Neurol.*, **207**, 171~181, 1974.
- 41) Brightman, N.W., and Reese, T.S. : Junctions between intimately apposed cell membranes in the vertebrate brain. *J. Cell Biol.*, **40**, 648~677, 1969.
- 42) Vardi, Y., Czerniak, P., Rabaey, Y., Flechter, S., Boruchowsky, S., and Streifler, M. : Blood-CSF barriers Dysfunction in the Chronic Organic Brain Syndrome; A RIA study. *Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr.*, **123**, 187~197, 1978.
- 43) E.Chr. Laterre : Proteine im Liquor Cerebrospinalis. IM 別冊, **2**, 5~8, 1977.
- 44) 丸山征郎, 井形昭弘 : 各種神経疾患患者の髄液中ブラスミノゲン。臨神経, **19**, 481~485, 1971.
- 45) 丸山征郎 : 中枢神経系。臨床液, **19**, 920~926, 1978.
- 46) 黒住武史, 田中健蔵 : 脳動脈壁透過性と動脈硬化。血と脈管, **6**, 681~685, 1975.
- 47) 宮崎徳蔵 : 脳血管撮影所見と脳循環との比較検討。日医大誌, **46**, 111~121, 1979.
- 48) 住吉昭信 : 血栓症発生機序。2. 血管の硬化。臨床医,

- 5, 488~490, 1979.
- 49) Kahn, R.L., Goldfarb, A.I., Pollack, M., and Peck, A. : Bried objective measures for the determination of mental status in the aged. *Am. J. Psychiatry*, 117, 326~328, 1960.
- 50) 金子仁郎, 井上修, 市丸精一: メモリースケールの研究; 老年者の知能測定について. 厚生指標, 14, 19~27, 1967.
- 51) 新福尚武, 井上勝也: 精神老化の評価. 社精医研紀, 4, 1~20, 1973.

(受付: 1981 年 12 月 12 日)