原著

瘀血と多発性脳梗塞の病巣分布
との関連性

—MRI 所見による検討—

引網 宏彰¹⁾ 古田 一史¹⁾ 伊藤 隆²⁾
嶋田 豊¹⁾ 寺澤 捷年¹⁾On the Relationship between Oketsu Syndrome and the Distribution of
Multiple Cerebral Infarction on Magnetic Resonance ImagingHiroaki HIKIAMI¹⁾ Kazufumi KOHTA¹⁾ Takashi ITOH²⁾
Yutaka SHIMADA¹⁾ Katsutoshi TERASAWA¹⁾

- 1) M. D. s, Department of Japanese Oriental (Kampo) Medicine, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical University, Sugitani 2630, Toyama-shi, 930-11, Japan
- 2) M. D., Department of Internal Medicine, Division of Japanese Oriental Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital, Nishinagae 2-2-78, Toyamashi-930, Japan

Abstract The authors examined the relationship between 'Oketsu' syndrome and multiple cerebral infarction. In the 59 patients (62.8 ± 9.5 years of age; 43 male and 16 female) with multiple cerebral infarction who had undergone MRI examinations, the authors evaluated the 'Oketsu' score, DEA (maximum diameter of the column of intravascular erythrocyte aggregation) and erythrocyte aggregability.

The control group, 18 subjects (61.2 ± 9.3 years of age; 11 male and 7 female) had no findings of cerebral infarction upon MRI examination.

In the patient group, the 'Oketsu' score was higher than the control group ($P < 0.0001$) and microcirculation was significantly impaired ($P < 0.01$).

According to localization of foci in the MRI study, the microcirculation was particularly impaired when infarctions occurred in areas controlled by the cortical branches ($P < 0.05$).

Both symptomatic and asymptomatic infarctions presented high 'Oketsu' scores and impairment of microcirculation.

Erythrocyte aggregability significantly increased in patients in the multiple infarction symptomatic group ($P < 0.05$). Particularly, patients suffering from cerebral infarctions in the cortical branches had more severe erythrocyte aggregation.

Key words: Oketsu syndrome, multiple cerebral infarction, MRI, erythrocyte aggregability

Abbreviations: MRI=Magnetic resonance imaging, DEA=Maximum diameter of the column of intravascular erythrocyte aggregation, IEA=Intravascular erythrocyte aggregation

1) 医, 富山医科薬科大学医学部和漢診療学, 富山, 〒930-11 富山市杉谷2630

2) 医, 富山県立中央病院内科 (和漢診療), 富山, 〒930 富山市西長江2-2-78

[1995年8月7日受理]

Nihon Toyo Igaku Zasshi (Japanese Journal of Oriental Medicine), 46, 547-554, 1956
(accepted 7 Aug, 1995)

緒 言

近年 Magnetic resonance imaging (MRI) をはじめとする画像診断の進歩により、脳血管障害の病巣検出率は飛躍的に向上した。これに伴って臨床症状を呈さない無症候性脳梗塞患者の診断率が増加してきたことから、無症候性脳梗塞患者への対応が新たな診療上の問題点となってきた。

このような中で、多発性脳梗塞患者において東洋医学的病態概念を導入し、その臨床的背景にどのような違いが認められるかを検討し、東洋医学的治療が果たせる役割を探ることは重要な意味を持つと思われる。

我々はこれまでに、瘀血病態においては血液粘度、赤血球集合能 (erythrocyte aggregability)、フィブリノーゲン値等の血液レオロジーの異常がみられ^{1) 2)}、ヒト眼球結膜の観察により微小循環障害が生じることを明らかにした³⁾。また特に多発性脳梗塞患者においては、瘀血の重症度が進むにつれて血液レオロジー異常も増強することを報告してきた²⁾。

一方、MRI によって診断される多発性脳梗塞の病巣分布をその支配動脈の相違に基づいて、成因や危険因子を分析する研究も進んでいる。すなわち、皮質枝系の梗塞と穿通枝系の梗塞を起こす患者では、臨床的背景が異なることが指摘されている⁴⁾。

以上の観点から我々は、MRI 上の多発性脳梗塞の有無、病巣分布、症候の有無と瘀血病態、血液レオロジー上の指標との関連性について検討し、新たな知見を得たので報告する。

対象と方法

1) 対象

1992年4月から1994年12月までに富山医科薬科大学附属病院和漢診療部を受診した患者の中で、頭部 MRI 検査を施行した患者77例 (62.4 ± 9.4

歳、男性54例、女性23例)を対象とした。初診時の基礎疾患の内訳は、脳梗塞後遺症27例、高血圧症11例、糖尿病7例、慢性頭痛6例、頸椎症5例、肝機能障害4例、狭心症・慢性胃炎・更年期障害・レイノー症候群各3例、心房細動・便秘・顎関節症・舌痛症・アトピー性皮膚炎各1例であった。このうち脳梗塞後遺症以外の症例については、頭痛やふらつきなどの症候の精査のため、頭部 MRI 検査が施行された。

2) 方法

多発性脳梗塞の診断: 1.5tesla 高磁場 MRI (Siemens Magnetom H15) を使用し、T1 強調像として spin echo 法 (TR/TE=500/15)、T2 強調像として spin echo 法 (TR/TE=2500/90) を用いた。T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を示す多発性病巣の所見を有するものを多発性脳梗塞と診断した。この中から梗塞巣に近似し、本質的に異なる所見とされる Leuko-araiosis を除外するために、Braffman ら⁵⁾や Heier ら⁶⁾の提言に基づき、(1)撮像に用いたすべての pulse sequence で髄液と等信号を呈する、(2)直径 (長径) が 4 mm 以下である、(3)左右対称性に出現している、の3条件全てを満たす所見を非梗塞性所見として、検討から除外した。

症例の分類: 頭部 MRI 検査で梗塞の所見を全く認めなかった群を対照群 (18例; 男性11例、女性7例) とし、多発性脳梗塞と診断した患者59例 (男性43例、女性16例) を梗塞群とした。さらに大西ら⁴⁾の方法に従って梗塞群を MRI 所見により以下の3群に分類した (図1)。多発性病巣の分布が穿通枝系に属する基底核・内包・視床および橋に優勢なものを基底核型 (19例; 男12例、女7例) とし、皮質枝系に属する大脳皮質・皮質下白質 (半卵円中心) および小脳に優勢なものをびまん性白質型 (20例; 男15例、女5例) として、これら双方の所見を有する群を混合型 (20例; 男16例、女4例) とした。図2には基底核型とびまん性白質型の典型的な MRI の T2 強調像を示し

図1 MRI 所見からみた多発性脳梗塞の病巣分布の分類

た。また、梗塞所見に一致する神経症候を有する症候性脳梗塞群と、いままでに梗塞に一致した神経症候の出現を全く認めない無症候性脳梗塞群に分類した。

瘀血スコア：対象患者の瘀血スコアを科学技術庁瘀血研究班による瘀血診断基準²⁾に基づいて算出した。診断は東洋医学会専門医5名によって行った。

微小循環障害の評価：生体で観察される微小循環障害の指標として、眼球結膜微小循環ビデオ観察システムを用いて眼球結膜微小血管の血管内赤血球集合最大円柱径 (DEA; maximum diameter of the column of intravascular erythrocyte aggregation) を測定した。DEA は、血管内赤血球集合 (IEA; intravascular erythrocyte aggregation) がみられる血管の最大径と定義した²⁾。血液レオロジー因子の測定：瘀血と関連性を有する血液レオロジー異常の指標として、赤血球集合能 (erythrocyte aggregability) を用いた。赤血球集合能の測定には SEFAM™ Erythro-aggregometer を使い、High share rate (600 sec⁻¹) で血液サンプルを10秒間攪拌し、その後のレーザ

基底核型

びまん性白質型

図2 多発性脳梗塞の病巣分布による分類の典型的 MRI 像

表1 対照群と梗塞群の背景因子の比較

群	性	年 齢 (歳)	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	ヘマトクリ ット (%)	総コレステ ロール (mg/dℓ)	中性脂肪 (mg/dℓ)	空腹時血糖 (mg/dℓ)
対照群 (n=18)	男:11 女:7	61.2 ±9.3	124.7 ±14.5	72.0 ±8.4	43.1 ±3.7	184.6 ±37.6	128.6 ±68	106.5 ±17.1
梗塞群 (n=59)	男:43 女:16	62.8 ±9.5	134.5 ±17.1	79.9 ±12.9	43.3 ±3.7	193.3 ±29.5	123.0 ±64	100.3 ±16.3

(mean±SD)

表2 梗塞病巣分布による subtype の背景因子の比較

群	性	年 齢 (歳)	収縮期血圧 (mmHg)	拡張期血圧 (mmHg)	ヘマトクリ ット (%)	総コレステ ロール (mg/dℓ)	中性脂肪 (mg/dℓ)	空腹時血糖 (mg/dℓ)
基底核型 (n=19)	男:12 女:7	58.8 ±9.5	130.0 ±16.4	74.7 ±10.6	41.8 ±2.6	197.3 ±22.1	113.5 ±59	96.5 ±14.8
びまん性 白質型 (n=20)	男:15 女:5	65.3 ±8.5	137.4 ±16.7	81.8 ±13.5	44.3 ±4.5	197.0 ±35.2	122.9 ±67	97.1 ±13.1
混合型 (n=20)	男:16 女:4	64.0 ±9.6	133.9 ±18.5	80.9 ±13.3	43.9 ±3.5	186.6 ±29.0	130.7 ±68	105.8 ±18.7

(mean±SD)

一光が散乱する強度から得られたS10を指標として用いた²⁾。

血液レオロジーに影響を与える因子である年齢、血圧、ヘマトクリット、血中脂質成分、血糖値も群間で比較した。なお高血圧、高脂血症、糖尿病については、すでに治療され良好なコントロールが得られていた。

3) 統計学的解析方法

結果は mean±SD で示した。独立性の検定には χ^2 検定を用い、独立2群の有意差検定に t 検定を用いた。独立多群の有意差検定にはANOVA検定を用いて、有意差がある場合に Post-Hoc test として、Fisher's PLSD 法を用い各群間の差を検定した。全ての検定において危険率5%未満をもって有意差ありと判定した。

結 果

1) 背景因子の検討

対照群と梗塞群の患者の背景因子を比較した(表1)。性、年齢、収縮期・拡張期血圧、ヘマトクリット、総コレステロール、中性脂肪、空腹時

表3 対照群と梗塞群の比較

	対照群 (n=18)	梗塞群 (n=59)
瘀血スコア (点)	12.9±6.4	32.9±13.1§
DEA (μm)	21.3±5.5	30.6±9.5**
赤血球集合能	24.2±3.0	24.8±3.8

§ P<0.0001 ** P<0.01 (mean±SD)

血糖においては、2群間で有意差を認めなかった。

また同様に梗塞群において梗塞病巣分布から分類した subtype 即ち基底核型 (19例)、びまん性白質型 (20例)、混合型 (20例) についても、背景因子の比較を行ったが、これらの間にも有意な相違は認められなかった(表2)。

2) 対照群と梗塞群の検討(表3)

瘀血スコアは対照群は12.9±6.4点であったのに対して、梗塞群は32.9±13.1点と有意に高い値を示した(P<0.0001)。DEAは対照群で21.3±5.5 μm であったが、梗塞群では30.6±9.5 μm とこれも有意に高い値を示した(P<0.01)。赤血球

表4 多発性脳梗塞の病巣分布による比較

	対照群 (n=18)	梗塞群			
		基底核型 (n=19)	びまん性白質型 (n=20)	混合型 (n=20)	
瘀血スコア(点)	12.9±6.4	31.6±15.2§	33.7±13.5§	33.4±10.8§	P<0.0001 ^a
DEA(μm)	21.3±5.5	26.1±9.2	31.1±9.1*	33.1±9.5***	P<0.01 ^a
赤血球集合能	24.2±3.0	23.3±3.2	26.1±4.4	24.8±3.3	N. S. ^a

a : ANOVA検定

(mean±SD)

b : Fisher's PLSD 法 §P<0.0001 ***P<0.001 *P<0.05

表5 無症候性脳梗塞群と症候性脳梗塞群の比較

	無症候性 脳梗塞群 (n=32)	症候性 脳梗塞群 (n=27)
瘀血スコア(点)	30.8±10.5	35.5±15.5
DEA(μm)	29.5±9.9	32.2±9.0
赤血球集合能	23.8±3.3	26.0±4.1*

*P<0.05

(mean±SD)

集合能は2群間で有意差は認めなかった。

3) 多発性脳梗塞の病巣分布による検討(表4)

瘀血スコアは対照群・基底核型・びまん性白質型・混合型の4群間においてANOVA検定では有意差がみられ(P<0.0001), 更にFisher's PLSD法で2群間の比較を行ったところ, 対照群に比し基底核型31.6±15.2点, びまん性白質型33.7±13.5点, 混合型33.4±10.8点といずれも有意に高い値を示した(P<0.0001)。DEAも4群間で有意差がみられ(P<0.01), 対照群に比し基底核型では26.1±9.2μmで有意差はなかったが, びまん性白質型では31.1±9.1μm(P<0.05), 混合型では33.1±9.5μm(P<0.001)とこの両者で有意に高値を示した。赤血球集合能に関しては各群間の差は明らかではなかった。

4) 症候性脳梗塞と無症候性脳梗塞との比較(表5)

梗塞群の中で頭部MRI検査で認められた梗塞所見に一致する神経症候を有する群(症候性脳梗塞群27例, 63.0±8.5歳, 男18:女9)といままで梗塞に一致した神経症候の出現を全く認めない患者群(無症候性脳梗塞群32例, 62.6±10.4歳, 男25:女7)による比較を行った。尚, この2群

間にも性, 年齢, 血圧, 血液生化学的データに有意性は認めなかった。無症候性脳梗塞群と症候性脳梗塞群の2群間において, 瘀血スコアとDEAには有意差は認められなかった。しかし赤血球集合能は無症候性脳梗塞群が23.8±3.3であるのに対して, 症候性脳梗塞群では26.0±4.1と有意な亢進がみられた(P<0.05)。

MRI所見の病巣分布によって分類したsub-typeにおいても症候の有無について検討した(図3・4)。基底核型及び混合型においては, 瘀血スコア・DEA・赤血球集合能のいずれにおいても無症候性脳梗塞群と症候性脳梗塞群の間に有意な差は認められなかった。一方びまん性白質型では瘀血スコア・DEAでは有意差は検出されないものの症候性脳梗塞群において高い値を示す傾向がみられ, 赤血球集合能では無症候性脳梗塞群が23.3±4.4であるのに対して, 症候性脳梗塞群では29.6±2.9と高く, 赤血球集合能の有意な亢進が認められた(P<0.001)。

考 察

脳血管障害は, 現在では悪性新生物および虚血性心疾患に次ぎ, 日本人の死因の第三位にまで減少した。これは高血圧, 糖尿病などの危険因子に対する管理の成果といえる。しかし死亡率は減少したものの発症率はむしろ増加傾向にあることが最近の報告^{8)~10)}で指摘されている。その理由としては, 最近の画像診断の進歩により, いわゆる無症候性脳梗塞といった軽症の脳血管障害が発見されるようになったことと, 高齢化によって65歳以上の脳血管障害患者が増加¹¹⁾していることが挙

図3 梗塞の既往からみた癱血スコア・DEA の subtype の間の比較

図4 梗塞の既往からみた赤血球集合能の subtype の間の比較

げられる。また無症候性脳梗塞が症候性脳梗塞や脳血管性痴呆の発症と深く関わっていることも報

告されている¹²⁾¹³⁾。さらに注目すべきこととしては、National Institute of Neurological Disor-

ders and Stroke (NINDS) の特別委員会報告として出された“脳血管障害の分類Ⅲ班 (CVDIII)”¹⁴⁾によると、脳卒中の危険因子の一つとして MRI, CT による silent infarction and hemorrhage が挙げられている。これらのことから画像診断の進歩によって診断しうようになった無症候性脳梗塞に対する臨床上的対応が、21世紀の超高齢化社会を目前として軽視できない問題となってきた。

今回我々の行った検討は、50～70代の中高齢者に限ったものであるが、MRI で多発性脳梗塞の所見のある者に瘀血病態が強く認められる傾向があることが示された。瘀血とは柴崎の定義¹⁵⁾によれば「スラスラと流通すべき血液が、何らかの原因でつかえて、スムーズに流れなくなった状態(病状)」とされ、矢数¹⁶⁾は瘀血によって起こり易い疾患の一つとして、動脈硬化症や脳軟化症を挙げている。このように瘀血とは、もともと血栓症や脳血管障害と関連した病態であることが想定されていたが、今回の我々の検討はこのことを実証したものと考えられる。

さらに亀山¹⁷⁾は、脳動脈の支配によって梗塞の成立に関わる危険因子が異なることを指摘した。すなわち皮質枝系梗塞では粥状動脈硬化が、穿通枝系では細動脈硬化が背景として関わるといわれている¹⁾。今回の検討で用いた MRI 所見上の分類のうち、基底核型は穿通枝系梗塞、びまん性白質型は皮質枝系梗塞でみられる MRI 上の所見であり、混合型には当然皮質枝系梗塞の所見も含まれている。これらの中でびまん性白質型と混合型では、瘀血に伴ってみられる微小循環障害が強く認められた。この結果は瘀血が粥状動脈硬化と強く関わっている可能性を示唆している。

今回我々が調査した多発性脳梗塞患者59例のうち、32例は梗塞や一過性脳虚血発作などの既往が無く、梗塞巣に一致した神経学的異常を有しなかった。従ってこれらは無症候性脳梗塞に相当する病態であると考えられる。

その中で瘀血で認められる血液レオロジー異常を MRI 所見による梗塞の病巣分布でみると、びまん性白質型では無症候性脳梗塞群に対して、症

候性脳梗塞群に有意な赤血球集合能の亢進がみられた。

Coull ら¹⁸⁾は血液の粘稠度の上昇が脳梗塞の急性期のみならず、一過性脳虚血発作を来した患者や高血圧・糖尿病・喫煙などの脳梗塞の危険因子を有する者にもすでに認められていることを示し、慢性的な血液の高粘稠状態が脳梗塞発症の危険因子であると述べている。また Shinohara ら¹⁹⁾は脳梗塞患者において赤血球集合能が有意に亢進していると述べている。またこれまでに我々は瘀血の重症度と赤血球集合能には正の相関関係がみられることを示した⁸⁾。これらのことから血液レオロジー異常が脳梗塞の発症との密接な関係が示唆されるが、瘀血状態が血液レオロジー異常と強く関連していることから、瘀血が脳梗塞の発症に何らかの影響を与えている可能性がある。

今回我々は血液粘度を規定する因子であるヘマトクリットや血漿脂質成分や血糖について、すべて正常化した患者を対象として赤血球集合能の測定を行った。そのうえでびまん性白質型の症候性脳梗塞群で赤血球集合能が有意に亢進していたことは、瘀血病態にみられる血液レオロジー異常が、脳梗塞の発症およびその重症化に関わっている可能性があることを示している。

東洋医学には“未病を治す”という独特の治療理念があるが、現代の先進的画像診断より生じた無症候性脳梗塞という新たな病態に、瘀血という伝統医学的な病理概念を導入し、駆瘀血剤によって症候性脳梗塞への伸展を未然に防ぐことが可能であるか、今後検討していく必要があると思われる。

総 括

多発性脳梗塞の MRI 所見と瘀血との関連性について検討した。MRI で梗塞の所見があるものは、所見のないものに比べ瘀血病態が有意に高度であり、同時に微小循環障害も強く認められた。特に皮質枝系脳梗塞ではこの傾向が強かった。また症候性脳梗塞と無症候性脳梗塞を比較した場合、症候を有する場合に瘀血病態が明らかであり、微小循環障害が高度で、血液レオロジーの異

常も認められた。

本稿の要旨は、第45回日本東洋医学会学術総会(1994, 神戸)において発表した。

文 献

- 1) Terasawa, K., et al: Rheological studies on "oketsu" syndrome I. The blood viscosity and diagnostic criteria. J. Med. Pharm. WAKAN-YAKU, **3**, 98-104, 1986
- 2) Kohta, K., et al: Hemorheological studies of "oketsu" syndrome - Erythrocyte aggregation in "oketsu" syndrome-. J. Med. Pharm. WAKAN-YAKU, **9**, 221-228, 1992
- 3) Terasawa, K., et al: The characteristics of the microcirculation of bulbar conjunctiva in "oketsu" syndrome. J. Med. Pharm. WAKAN-YAKU, **5**, 200-205, 1988
- 4) 大西次郎, 他: 無症候性多発性脳梗塞の病巣分布と臨床的背景—MRIによる検討—, 臨床神経, **31**, 610-615, 1991
- 5) Branffman, B. H., et al: Brain MR: Pathologic correlatioo with gross and histopathology. 2. Hyperintense white-matter foci in the elderly. Am. J. Roentgenol, **151**, 559-566, 1988
- 6) Heier, L. A., et al: Large Virchow-Robin sepaces: MR-clinical correlation. Am. J. Neuroradiol, **10**, 929-936, 1989
- 7) 寺澤捷年, 他: 瘀血証の症候解析と診断基準の提唱, 日本東洋医学会誌, **34**, 1-17, 1983
- 8) 新川 淳, 他: 脳卒中発症の明らかでない脳梗塞—久山町連続剖検例による検討—, 第31回日本老年医学会総会, 1989
- 9) Kase C. S., et al: Prevalence of silent stroke in patients presenting with initial stroke-the Framingham study-. Stroke, **20**, 850-852, 1989
- 10) 岡田 靖, 他: 画像診断の進歩と無症候性脳血管障害病変—自験脳梗塞例における年度別検討—, 脳卒中, **12**, 415-420, 1990
- 11) Broderick J. P., et al: Incidence Rates of Stroke in the Eighties: The End of the Decline in Stroke? Stroke, **20**, 577-582, 1989
- 12) 中川俊男, 他: 無症候性脳梗塞の症候性への進行, 総合臨牀, **43**, 2760-2766, 1994
- 13) 吉武毅人, 他: 一般住民における脳血管性痴呆発症率の検討: 久山町研究, 第19回日本脳卒中学会, 1994
- 14) Whistant, J. P., et al: National Institute of Neurological Disorders and Stroke Ad Hoc Committee: Classification of Cerebrovascular Disease III. Stroke, **21**, 637-676, 1990
- 15) 柴崎保三: 漢方の臨床, **16**, 447-454, 1969
- 16) 矢数道明: 瘀血をめぐる, 日本東洋医学会誌, **25**, 165-185, 1975
- 17) 亀山正邦: 皮質枝系と穿通枝系—脳梗塞の部位のリスク要因—(会), 脳卒中, **1**, 199-202, 1979
- 18) Coull, B. M., et al: Chronic Blood Hyperviscosity in Subjects With Acute Stroke, Transient Ischemic Attack, and Risk Factors for Stroke. Stroke, **22**, 162-168, 1991
- 19) Shinohara, Y., et al: Hyperaggregability of red blood cells in patients with occlusive cerebrovascular disease. Elsevier Science Publishers BV, 187-190, 1985

要旨 多発性脳梗塞と瘀血との関連性について検討した。MRIで多発性脳梗塞を指摘された患者59例(62.8±9.5歳, 男性43例, 女性16例)と無所見の対照群18例(61.2±9.3歳, 男性11例, 女性7例)について瘀血スコア, DEA, 赤血球集合能を測定した。多発性脳梗塞患者では対照群に比し瘀血スコアが高く($P<0.0001$), 微小循環障害も認められた($P<0.01$)。脳梗塞巣の分布からみると皮質枝の支配する領域の梗塞で, 特に微小循環障害が強かった($P<0.05$)。症候性脳梗塞と無症候性脳梗塞について検討したところ, 両者で瘀血・微小循環障害が認められたが, 赤血球集合能は症候性脳梗塞において有意に亢進していた($P<0.05$)。特に皮質枝系脳梗塞においてこの傾向が強く認められた。