高血圧症、脳血管障害における経過および 予後と脳循環動態

警友総合病院内科（院長石田二郎博士）

岡田 年弘 高木 康行*

斉藤 佳雄 山岡 三郎

CEREBRAL HEMODYNAMICS AND PROGNOSIS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION AND CEREBROVASCULAR DISEASE

Toshihiro OKADA, Yasuyuki TAKAGI, Yoshio SAITO and Saburo YAMAOKA

Department of Internal Medicine, Keiyu General Hospital, Yokohama, Japan

概要 381例の高血圧症、脳血管障害につき N_2O 法による脳循環測定をserialに行ない、その経過、予後と脳循環動態との関連を求めた。高血圧症を種々の因子により検討すると、高血圧患者の脳血流量(CBF)に最も大きな影響を与えるものは血圧管理の良否であつた。肥満そのものの影響は少ないが、肥満者にみられる脂質異常はCBFを減少させる方向に働く。高血圧症のCBFと、後に脳血管発作をきたしたものの発症前のCBFとの間には有意差を認めなかつた。高血圧から脳血管発作をおこすと、頭蓋内出血や重症、中等症の閉塞性脳血管障害ではCBFは有意差をもつて減少する。発作2～3ヵ月後のCBFは閉塞性脳血管障害重症例で改善がみられず、中等症では発作直後のCBFは低値でも有意に上昇する。軽症例では発作後のCBFはほぼ正常範囲にあり、その後も変化しない。発作後1ヵ月以上たつてもCBFが低値にとどまるものから死亡、再発作例の生ずることが多く認められた。

緒 言

脳の機能と代謝が脳循環に大きく依存していることはいうまでもない。 N_2O 法による脳循環測定がこの方面の研究に役立つ、各種病態における脳の血行動態と代謝状態を明らかにしてきたことも良く知られている。

しかし今まで同一症例について病態の進展する様相を脳循環、代謝面から観察した報告は未だ

なされていない。高血圧から脳血管障害へと進展する病態は N_2O 法による脳循環病態面にも反映されるに違いないと考え、著者らは、多数の高血圧患者について脳循環測定を行ない、その後長年間にわたり経過を追求した。これは、高血圧、脳血管障害の予後にかんし重大な示唆をあたえるものと思われるので、ここに報告する。

対象ならびに研究方法

対象とした症例は、昭和36年2月より46年2月まで警友病院を受診した381例で、このうちアンケートまたは直接診察により予後を調査しえたものは354例である。年齢は35才より87才まで平均

〔昭和47年9月18日受稿〕

(*現在 済生会中央病院神経内科)

本論文の要旨の一部は第9、10、11、12回日本神経学会総会、第32、33、35回日本循環器学会総会、第9回日本脈管学会総会および第68回日本内科学会講演会において発表した。

56.8才(予後にかんしては56.6才,以下()内は同じ),男 274 (252),女 107 (102) 例,疾患別では高血圧症 183 (176) 例,脳血管障害 198 (177) 例でその内訳は頭蓋内出血34 (34) 例,閉塞性脳血管障害 164 (143) 例である。脳循環測定は同一例につき1~7回平均2回行ない,総計 715 (679) 回,初回測定よりの観察期間は1~10年平均41 (45.8) カ月で,死亡例では平均25.6カ月。脳循環測定は N_2O 法慶大変法により,血液ガスはILメーターを用い,血清コレステロールはZak-Henly法,血清中性脂肪はCarlson法によつた。

脳血管障害は臨床的には天幕上障害で,うち閉塞性脳血管障害は髄液に異常所見なく,脳血管撮影でspace taking lesionを認めないものとし,頭蓋内出血はくも膜下出血か脳出血の症例で,髄液は血性もしくはキサントクロミーをしめしたものとした。本論文中に用いられる測定諸量用語,単位は脳血流量(CBF) ml/100g脳/分,脳血管抵抗(CVR) mmHg/ml/100g脳/分,脳酸素消費量(CMRO₂) ml/100g脳/分,平均動脈血圧(MABP) mmHg,脳動静脈血酸素較差(AVO₂) mmHgなどで,脳動(静)脈血酸素(炭酸ガス)分圧をPa(v)O₂(CO₂)とした。

成 績

A. 高血圧症,脳血管障害における経過と脳循環諸量の推移

1. 高血圧症における脳循環諸量の推移

高血圧症のうち脳血管障害のない48例につき,1回目の測定から12カ月以上平均31.5カ月後に2回目の測定を行ない,脳循環諸量の変動を観察した(表1)。この期間のMABPに変化なく,PaCO₂も不変である。CBFは平均値で47.4±5.5より45.4

表1. 高血圧症における脳循環諸量の推移 (48例)

	年 令	CBF	MABP	CVR	CMRO ₂	CRQ	PaCO ₂
前	54.6 ±8.0	47.4 ±5.5	118 ±15	2.58 ±0.45	3.12 ±0.58	0.97 ±0.06	36.3 ±3.0
後	57.0 ±8.4	45.4 ±7.4	114 ±14	2.60 ±0.63	3.16 ±0.70	1.00 ±0.08	37.1 ±3.4

観察期間31.5±17.0カ月

±7.4とやや減少しているが,推計学的には有意の変化ではなかつた(0.05<P<0.1)。CVRは不変,CMRO₂は平均値3.12±0.58と3.16±0.70で変動がみられない。

これら高血圧症48例を以下述べる因子によつてわけ,それぞれの脳循環諸量の推移を検討した。

a. 年令,血圧

高血圧症48例を初回測定時の年令によつてわけると,54才以下ではCBFは観察期間平均33.5カ月後にも変化を認めず,CMRO₂も平均値で減少するが有意ではなかつた。55才以上でも平均29.8カ月でCBFの推移に有意差なく,CMRO₂も不変であつた。また,初回測定時のMABPでわけると,129以下の37例ではCBFは47.3±5.5から45.8±7.3と3.2%の低下をしめすにすぎないが,130以上の11例ではCBFは47.6±5.0より44.1±7.2と7.3%の減少で,血圧の高い群にCBFはやや減少する傾向をみるが,推計学的には有意ではなかつた。

b. 肥満

標準体重に比し20%以上の体重増加を肥満とした。観察期間を通じて肥満であつたものおよび肥満に移行したものは高血圧症48例中15例で,平均29.5カ月の観察で9例にCBFの減少を認めたが,有意の差はなかつた。

一方,肥満のない33例では平均32.5カ月の間,CBFの推移に有意差はみられなかつた。

その他CMRO₂, MABP, PaCO₂は両群とも変化はみられない。

表2. 高血圧症における脳循環諸量の推移 (48例)

—管理による分類—

(A) 管理良好 26例		(観察期間29.0±17.7カ月)				
	年 令	CBF	MABP	CVR	CMRO ₂	PaCO ₂
前	55.5±8.9	46.7±5.9	120±15	2.60±0.45	3.07±0.65	37.0±3.2
後	57.8±8.8	47.0±5.3	117±14	2.61±0.77	3.17±0.80	37.4±3.2

(B) 管理不良 22例		(観察期間34.5±19.7カ月)				
	年 令	CBF	MABP	CVR	CMRO ₂	PaCO ₂
前	53.6±7.6	48.2±5.5	116±14	2.46±0.17	3.19±0.67	36.4±2.1
後	56.7±7.7	43.5±5.5	111±12	2.58±0.31	3.04±0.57	35.5±3.1

* * P<0.01

表3. 血清脂質異常と脳循環諸量の推移

	例数	年令	観察期間 (月)	時期	CBF	MABP	CVR	CMRO ₂	PaCO ₂
脂質 正常群	9	56.6 ±5.8	23.1 ±10.0	前	48.2 ±5.8	111 ±11	2.32 ±0.23	3.31 ±0.40	37.3 ±2.4
				後	47.1 ±7.3	120 ±14	2.59 ±0.34	3.05 ±0.38	36.7 ±2.8
脂質 異常群	17	56.1 ±6.5	21.7 ±9.5	前	45.5 ±4.7	116 ±17	2.58 ±0.47	3.10 ±0.82	37.2 ±3.8
				後	41.6 ±7.3	114 ±14	2.82 ±0.38	2.77 ±0.62	36.4 ±2.6
Typ II	3	60.7 ±8.2	20.7 ±11.4	前	46.9 ±5.0	113 ±11	2.43 ±0.40	3.51 ±0.37	38.0 ±3.0
				後	41.3 ±4.7	109 ±12	2.52 ±0.38	2.51 ±0.64	35.8 ±2.5
Typ III	6	56.3 ±5.8	21.2 ±12.4	前	45.6 ±4.8	127 ±20	2.82 ±0.51	2.89 ±0.78	37.8 ±3.4
				後	40.2 ±7.6	112 ±21	2.97 ±0.51	2.82 ±0.84	37.0 ±3.2
Typ IV	8	54.1 ±9.0	22.5 ±6.4	前	45.0 ±4.3	109 ±12	2.46 ±0.38	3.11 ±0.37	36.5 ±4.1
				後	42.7 ±7.7	118 ±8	2.82 ±0.64	2.83 ±0.43	36.2 ±2.9

* P<0.05

c. 管理 (表2)

ここでいう管理良好とは規則的に受診し、服薬を励行したものをいい、これに基づき高血圧症48例を2群にわけて検討した。管理良好の26例では、観察期間平均29.0カ月でCBF平均値は46.7±4.9から47.0±8.3と差がなく、CMRO₂も3.07±0.63と3.17±0.90で変化を認めない。

しかし管理不良の22例では観察期間平均34.5カ月でCBFの平均は48.2±5.9より43.5±5.5と10%も減少し、この推移は1%以下の危険率で推計学的に有意の差を認めた。CMRO₂は平均値で低下しているが有意でなく、両者の年令、MABP、PaCO₂には差を認めていない。

d. 脂質 (表3)

高血圧症26例につき1年以上の経過でその前後

の脳循環諸量と血清脂質との関係を検討した。空腹時コレステロール 200mg/dl、中性脂肪 100mg/dl以上を高値とし、FredricksonのタイプⅡ、Ⅲ、Ⅳとを合わせ脂質異常群として他の脂質正常群と比較した。正常の9例では平均23.1カ月の経過でCBFには変化なくCMRO₂も不変であった。一方、脂質異常群17例では21.7カ月の経過でCBFは45.5±4.7より41.6±7.3とやく8.1%減少し、これは推計学的にも5%以下の危険率で有意の低下であった。しかしCMRO₂には有意差を認めていない。

2. 高血圧症における無事故群と脳事故群との比較

高血圧症で脳循環測定を行ない、その後経過観察して12カ月以上平均49.6カ月間に脳血管発作、心筋硬塞などをおこさなかつた無事故群と、脳血管事故をおこした脳事故群とを比較すると (表4)、無事故群 139例の初回測定CBFは平均48.4±7.4、CMRO₂は3.06±0.59であり、一方平均21.1カ月後に閉塞性脳血管障害を生じた12例の初回測定CBFは46.0±10.4、CMRO₂は2.95±0.88で無事故群との間に有意差を認めていない。また平均29.8カ月後に頭蓋内出血をおこした6例 (くも膜下出血、脳出血のおおの3例)の事故前のCBFおよびCMRO₂は脳循環代謝障害が認められず、高血圧無事故群、閉塞性脳血管障害を生じた群とも有意差をしめさなかつた。

表4. 高血圧症における無事故群と脳事故群との比較

1. 無事故群

	例数	年令	観察期間	CBF	MABP	CVR	CMRO ₂	CRQ	PaCO ₂	PvO ₂
事故なし	139	53.0 ±8.6	49.6 ±24.2	48.4 ±7.4	119 ±17	2.52 ±0.53	3.06 ±0.59	0.99 ±0.07	36.7 ±3.7	32.9 ±2.7

2. 脳事故群

	例数	年令	発症より 測定までの 月数	CBF	MABP	CVR	CMRO ₂	CRQ	PaCO ₂	PvO ₂
頭蓋内出血	6	56.3 ±5.8	29.8 ±19.7	54.2 ±7.2	119 ±26	2.27 ±0.68	3.36 ±0.49	0.97 ±0.08	40.5 ±5.5	35.0 ±2.3
閉塞性 脳血管障害	12	63.3 ±18.2	21.1 ±18.2	46.0 ±10.4	109 ±21	2.51 ±0.80	2.95 ±0.88	1.00 ±0.07	35.9 ±2.3	33.7 ±3.7

表 5. 脳血管発作前後の脳循環諸量の変動

番号	氏名	性別	年齢	診断	発作までの月数	発作後の月数	CBF	MABP	CVR	CMRO ₂	CRQ	PaCO ₂	PvO ₂
1	K.T	♂	62	脳血栓	13	30	前 50.7 後 35.5	85 81	1.68 2.28	3.33 2.45	0.99 1.08	36.0	30.4
2	H.O	♂	63	"	49	30	前 38.8 後 34.3	116 129	2.98 3.76	2.44 1.59	0.92 0.94	35.9	23.5
3	T.T	♂	69	"	14	30	前 50.7 後 50.0	92 112	1.81 2.24	3.42 3.26	0.95 0.96	35.9 38.5	29.2 38.0
4	S.I	♂	45	"	14	3	前 41.2 後 44.2	167 123	4.05 2.33	2.56 3.54	1.08 1.07	33.3 40.4	38.0 32.6
5	S.W	♂	71	"	38	30	前 32.9 後 24.8	95 129	2.89 5.20	2.33 1.56	0.99 1.10	34.2 33.2	33.5 35.5
6	S.N	♂	59	"	13	14	前 49.6 後 48.7	120 140	2.42 2.79	2.79 2.96	0.99 1.00	39.9 31.5	30.0 33.0
7	K.S	♂	54	くも膜下出血	66	11	前 65.6 後 50.6	98 128	1.49 2.53	4.12 2.94	0.95 0.81	34.0 33.0	29.5 37.2
8	S.I	♂	57	"	41	10	前 60.0 後 50.6	96 128	1.60 2.53	2.68 2.94	1.08 0.81	37.9 33.0	37.6 37.2
9	K.S	♂	67	脳出血	15	9	前 51.0 後 37.2	120 114	2.35 3.06	3.41 3.44	0.81 1.06	43.4	31.5
10	U.K	♂	48	"	5	10	前 44.4 後 33.0	107 101	2.41 3.06	3.15 2.71	0.95 0.92	35.5 30.5	32.0 29.0

10例平均

	年齢	発作までの月数	発作後の月数	CBF	MABP	CVR	CMRO ₂	CRQ	PaCO ₂	PvO ₂
前	57.4 ±8.2	26.8 ±19.4		48.5 ±9.2	110 ±73	2.37 ±0.75	3.02 ±0.53	0.97 ±0.08	36.1 ±2.2	33.4 ±3.4
後	59.5 ±8.2		17.7 ±10.3	39.6 ±8.1	114 ±19	2.96 ±0.88	2.76 ±0.67	1.01 ±0.08	34.5 ±3.6	33.9 ±2.7

* P<0.05

3. 脳血管発作前後の脳循環諸量の変動

脳血管発作前に脳循環測定を行ない、発症 1 カ月以内に再び測定した 10 例の発作前後の脳循環諸量の変動をしめす(表 5)。症例は脳血栓 6、くも膜下出血 2、脳出血 2 例で、これら発症前の CBF は平均 48.5±9.2、発症後平均 17.7 日には 39.6±8.1 と 18.3% も減少し、この変化は危険率 5% 以下で推計学的に有意である。CVR は平均値で上昇しているが有意でなく、CMRO₂ は 3.02±0.53 より 2.76±0.67 と減少するが、有意の変化ではなかった。MABP、PvO₂、PaCO₂ にも差はみられなかった。

次にこれら変化を閉塞性脳血管障害と頭蓋内出血とにわけて検討した。

a. 閉塞性脳血管障害(図 1)

前述した脳血栓 6 例に、発症前に測定し発症後 2 カ月以内、および 2 年以上たつて測定した各 1 例を加え計 8 例についてその CBF の変動をみると、減少 5、不変 3 例である。

うち発症後 2 カ月以内の 7 例について CBF の変化は 46.0±7.9 から 39.5±8.2 で (0.05<P<0.1)、CMRO₂ は 2.77±0.40 から 2.55±0.71 と低下するが有意ではなかった。このうち意識障害を伴い重篤な麻痺をのこした 3 例の CBF はいずれも著しく減少しており、意識障害なく麻痺も軽い軽症例では、CBF の減少も 10% 以内にとどまっている。

b. 頭蓋内出血(図 2)

くも膜下出血 2、脳出血 2 例について発作前、発作後 2 週間以内に脳循環を測定した。

発作はいずれも急激に意識障害をきたしたもので、CBF、CMRO₂ は発作後著明に低下した

図 1. 脳血管発作前後の脳血流量の変動

図2. 脳血管発作前後の脳血流量の変動

A : 発作後1カ月以内に測定せるもの (平均12日) A : 発作後1カ月以内に測定せるもの (平均12日)
 B : 発作後1カ月後に第2回測定せるもの (平均58日) B : 発作後1カ月後に第2回測定せるもの (平均80日)

図3. 脳血管発作後の脳血流量の推移

が ($55.3 \pm 8.1 \rightarrow 39.7 \pm 6.6$, $3.34 \pm 0.52 \rightarrow 3.07 \pm 0.09$), 発作後回復のみられた3例は, 2~5カ月後にCBFは明らかに改善している. さらに2年以上の長い期間には再び減少しているのがみられた.

4. 脳血管発作後の脳循環諸量の推移

脳血管発作後1カ月以内に脳循環を測定し, その経過を追って再度測定した症例につきCBFの変動をしめす(図3).

閉塞性脳血管障害45例では, 発作後1カ月以内

平均12日でCBFの平均は 41.8 ± 6.2 , 発作後平均58日には 44.5 ± 6.6 と危険率1%以下で有意の上昇を認めた. このうち発作後2週以内に日常生活に支障のない程回復した軽症16例では, 発作直後もCBFは 47.2 ± 4.3 とかなりの高値をしめし, 発作後148日にもあまり変動していない. 一方, 発作時意識障害を伴い1カ月後も歩行不能であった重症13例では, 発作時CBFは 37.5 ± 6.3 と著明に減少しており, 発作後117日にも回復はほとんどみられない.

図 4. 脳血管発作後の脳血流量の推移 同一例における長期観察 (46例)

しかしこれら中間の中等症では発作後のCBFは 39.8 ± 3.2 と著明に減少しているが、平均69日後には 44.6 ± 4.2 と有意に上昇することが認められた。

頭蓋内出血12例（くも膜下出血1例を含む）では、発作後平均12日にはCBFは 43.0 ± 7.1 と減少しているが、平均80日後には 50.9 ± 6.5 と有意の上昇を認めた。CVRは 2.67 ± 0.43 より 2.32 ± 0.39 と有意の減少であった。

5. 脳血管発作後のCBFの長期観察

脳血管発作後1カ月以後長期観察した症例のCBFの推移を図示する（図4）。症例は頭蓋内出血、閉塞性脳血管障害をあわせ46例で、発作後2～3年まではほぼ一定の血流を保っているが、その後CBFはやや低下してゆくものが多いことに気付く。

B. 高血圧症、脳血管障害における予後と脳循環諸量

1. 全例における死亡事故と脳循環諸量

対象の354例を全生存295例と全死亡59例にわけ初回の測定値を比較した。生存例CBFの平均 46.6 ± 8.0 と死亡例の 43.6 ± 9.3 との間には1%以下の危険率で有意の差が認められる。CMRO₂は生存 3.03 ± 0.64 、死亡 2.85 ± 0.67 で有意差を認めない。MABP、PaCO₂、PvO₂にも差がなかった。しかし年令は死亡例により高令であった（表6）。

このように患者の予後とCBFとは死亡の有無という事実と関連性のあることがわかったので、脳

表 6. 全例における死亡事故の有無と脳循環諸量

	例数	年令 (歳)	CBF (ml/100g脳/分)	MABP (mmHg)	CMRO ₂ (ml/100g脳/分)	PaCO ₂ (mmHg)	観察又は死亡 までの期間(月)
全生存例	295	56	46.6 ± 8.0	116 ± 17	3.03 ± 0.64	36.5 ± 3.5	45.8 ± 23.6
全死亡例	59	62	43.6 ± 9.3	117 ± 20	2.85 ± 0.67	37.5 ± 3.9	25.6 ± 20.3

*** $P < 0.01$
* $P < 0.05$

表 7. 高血圧症における死亡事故の有無と脳血流量

例数	平均年令 (歳)	観察期間 (月)	脳血流量 (ml/100g脳/分)
高血圧生存例	154	54	48.5 ± 7.5
高血圧より死亡したもの	22	59	48.1 ± 6.1
脳血管発作によるもの	6	63	44.4 ± 8.7
脳梗塞	4	66	40.6 ± 7.8
頭蓋内出血	2	55	52.1
心事故によるもの	4	53	51.0 ± 10.4
心筋梗塞	2	45	43.6
その他の心事故	2	61	58.9
癌その他の原因 によるもの	12	60	49.0 ± 5.7

循環を測定した時期によつてCBFが、患者の予後とどのように関係があるかを検討した。

2. 高血圧症のCBFからみた長期予後

a. 生存例と死亡例の比較（表7）。

高血圧症176例中、生存154例のCBFの平均は 48.5 ± 7.5 、経過中癌その他の原因による死亡12例のCBFは 49.0 ± 5.7 で差を認めない。しかし脳循環測定後平均49.0カ月に脳梗塞をおこし死亡した4例のCBF 40.6 ± 7.8 とは、5%以下の危険率で有意の差がある。さらにこの4例は、癌その他の原因により死亡した12例とも5%以下の危険率で有意差を認めた。

b. 生存例と脳、心事故例との比較

高血圧で脳、心死亡事故のなかった139例では、観察期間平均49.6カ月でCBFの平均は 48.4 ± 7.4 、高血圧より平均21.1カ月後に脳血管発作を

おこした18例のCBFは 46.5 ± 9.5 で差を認めない。さらにこの18例を閉塞性脳血管障害12例(脳硬塞9, 一過性脳虚血発作3例)と頭蓋内出血6例にわけそれぞれのCBFを比較してみても同様であった。また高血圧より心筋硬塞をおこした5例とも差を認めなかった。

これら閉塞性脳血管障害12例の初回測定より発症までの期間とCBFとの関係を見ると、発症はCBFのかなり低値をしめすもの(31.5)からもみられるとともに正常なもの(68.1)からもおこっており、また発症時の重症度とも関連がみられなかった。

3. 脳血管発作後1ヵ月以内に測定したCBFからみた長期予後

a. 生存例と死亡例の比較(表8)

閉塞性脳血管障害で平均34.6ヵ月生存している71例のCBFの平均は 42.6 ± 6.6 で、発作後臥床のまま平均2.4ヵ月後に死亡した3例、平均23.7ヵ月後に脳硬塞再発により死亡した3例ともCBFは明らかに低下しており、これら6例のCBFの平均 37.1 ± 7.4 は生存例との間に5%以下の危険率で有意差を認める。しかし頭蓋内出血生存例とその死亡例との間には有意差を認めていない。

b. 再発の有無による比較

閉塞性脳血管障害で平均32.4ヵ月後も事故のなかった58例のCBFは平均 42.9 ± 6.3 で、22.1ヵ月

表8. 脳血管発作後の死亡事故の有無と発作後1ヵ月以内の脳血流量

表9. 脳血管発作後の死亡事故の有無と発作後1ヵ月以後の脳血流量

後に再発作をおこした16例のCBF 40.6 ± 7.5 とは差を認めない。頭蓋内出血例でも無事故例(CBF 44.9 ± 5.2)と再発例(CBF 49.5 ± 4.4)とに差はみられなかった。

4. 脳血管発作後1ヵ月以上たつて測定したCBFからみた長期予後

a. 生存例と死亡例の比較(表9)

閉塞性脳血管障害で、平均35.5ヵ月生存している87例の発作後1ヵ月以上して測定したCBFは平均 45.8 ± 6.9 、21.6ヵ月後に死亡した26例のCBFと有意差を認めていない。しかし死亡例のうち発作後も平均6.5ヵ月臥床のまま死亡した重症5例のCBFは極めて低く、その平均値 29.4 ± 5.4 は生存例との危険率1%以下で有意の差がある。また、脳硬塞再発死亡5例、心筋硬塞発症死亡6例のCBFはいずれも低下しているが、生存例との間に有意差を認めなかった。また癌その他の疾患で死亡した8例のCBFも生存例と差を認めていない。

表10. 脳血管発作後の再発の有無と発作後1ヵ月以後の脳血流量

図5. 脳循環測定より脳硬塞再発までの 期間と脳血流量

頭蓋内出血例では、平均47.8カ月生存している30例のCBFと16.3カ月後に死亡した3例のCBFとは有意差はなかった。

b. 再発の有無による比較 (表10, 図5)

閉塞性脳血管障害で平均34.3カ月間事故なく、日常生活可能なもの68例のCBFは平均 47.1 ± 6.3 で、平均21.9カ月後に再発作をみた22例のCBF 41.0 ± 6.2 との間に危険率1%以下で推計学的に有意の差を認めた。心筋硬塞をおこした8例、癌その他の原因による死亡5例は、日常生活可能例との間に差を認めていない。

さらに再発までの期間とCBFについて検討すると、脳循環測定後1カ年以内平均6.2カ月後に脳硬塞再発したものは13例あり、その平均年齢は63.9才、CBFの平均は 38.7 ± 5.6 、脳循環測定後1カ年以上平均30.1カ月後に再発した9例の年齢は58.9才、CBFは平均 44.2 ± 5.5 で、1カ年以内に再発したものと1カ年以上たつて再発したものととのCBFには、明らかな差を認めた ($P < 0.05$)。

考 案

A. 高血圧症の脳循環

高血圧症の脳循環についてはすでに多数の報告があるが、同一症例を追って検索した報告は見当らない。田崎²¹⁾は、高血圧症のみでは脳血流代謝に有意の障害はみられないが、年齢増加に伴いCBFは直線的に下降するとのべ、後藤²²⁾は中年以後の高血圧では、血圧170mmHgまではCBFは増加する

が、それ以上では逆に減少することをしめしている。今回著者らの成績では高血圧症をfollow upし、平均31.5カ月の間隔をおいて前後に測定すると、CBFでは平均値の減少をみるのみで推計学的には有意な変化はみられなかった。これは症例数、観察期間が充分でないことによるとも考えられる。そこで種々の要因により、高血圧症のCBFの推移がどのように影響されるかを検討した。

年齢、高血圧の程度とCBFの変化には特に関連性をみいだしえなかったが、高血圧経過観察中、これを管理面でわけると、管理不良群のCBFは有意差をもつて低下しているのを認め、一方良好群では何らの差をみなかった。高血圧症の管理は終局的には高血圧性心、腎、脳血管疾患の予防を目的としており、今日、血圧の管理は薬物によるものが主体となっている。中島²³⁾は長期降圧薬の効果につき、降圧薬で継続治療された群は、その中断、不定期使用、非使用群らに比し有意に生存率が高く予後のよいことを統計的に明らかにし、勝木²⁴⁾も久山町研究でこれを認め、長期継続治療の必要性を強調している。また、Kojimahara²⁵⁾は両腎動脈狭窄による高血圧ラットに降圧薬を連続投与すると、血圧上昇も、動脈の類線維素変性の発生も抑制されるが、隔週の断続投与で血圧をゆさぶると、動脈病変はむしろ増強、内膜に潰瘍形成すら認められるという。著者らの成績でも、高血圧管理の不十分な例でコントロールされない高血圧の持続が脳循環障害の一因となりうることがしめされた。

肥満については一般に動脈硬化が多く、脳循環障害の一因とされるが、著者らは肥満の有無が脳循環障害をもたらすものでなく、肥満者にみられる高中性脂肪血症の発現頻度が、非肥満者に比し明らかに多い事実より、血清脂質異常を介して脳循環が障害されるものと推論したが、今回の成績でも高血圧症のCBFの推移に非肥満群、肥満群とも変化はみられなかった。

ここに動脈硬化の進展因子として脂質代謝異常が問題となる。特定集団の長期食事療法で脂質代

謝の改善がみられ、動脈硬化に基づく虚血性疾患の発生がおさえられる事実⁶⁾より高脂血症を食事、薬物によつて是正しようとする試みがなされ、中村⁷⁾は脳血管障害を将来発生せしめない予防的処置として、血清脂質の目標をより低い値に向けるべきだとしている。儀武⁸⁾は脳循環と血清脂質との関連を求め、中性脂肪とCBF、CMRO₂との間に負の相関をみ、さらに高血圧を伴った高中性脂肪血症ではかかる変化が有意で、高中性脂肪血症は高血圧の病態で脳動脈硬化を促進させる因子として関与するとした。著者らの成績も脂質異常群ではそのCBFの推移に明らかな低下がみられ、脂質代謝異常が動脈硬化進展、脳循環障害発生に関連が深いことを認めた。

B. 脳血管発作前後の脳循環

脳血管障害患者では、N₂O法で測定した全脳平均血流量が減少していることは既に良く知られている⁹⁾。しかし同一症例で脳血管発作前後のCBF測定を系統的に行ない検討した報告はなく、発作前より脳血流代謝障害があつたのか、また発作そのものによつて脳循環障害が生じたのかが不明であつた。最近、藤島ら¹⁰⁾は脳幹部血栓発作前日に偶然にもRISA法による脳循環測定を行ない、発作後も測定を繰返した1例を報告し、発症前日すでにCBFの低下があり、これは血行障害が発症に先行する可能性のあることを示唆している。著者らはやく10年前から高血圧患者にN₂O法による脳循環測定を行ない、その後脳血管発作を起こした12例につき発作後の脳循環を再び測定しえた。うち発作後1カ月以内に再測定した10例については、発作前に比し推計学的にCBFの有意の減少を認め、特に頭蓋内出血や重篤な閉塞性脳血管障害例に著明であつた。CMRO₂は平均値で減少していたが推計学的には有意でなかつた。このCBF減少が発作そのものによる影響の大きいことは、発作前のCBFが発作を生じたものと然らざるものとの間で有意差がなく、脳血流、代謝の正常なものからもおこっており、発作後急激に脳循環の障害がみられたことから明らかである。

さらに発作急性期の脳循環代謝障害は、病巣附近に限局せず、広く対側半球にまで及び全脳血流の減少がおこることが、脳局所循環測定法¹¹⁾、H₂法による大脳半球血流測定¹²⁾により明らかにされている。この理由として発作時の全脳血流減少は、一側の障害が他側にtransneuralに代謝低下をきたすことにより、血流減少をももたらすというVon Monakow¹³⁾の提唱したDiaschisisの機序もその一因として働くのであらうと考えられている。さらにLassen¹⁴⁾も脳硬塞発作後は病巣部あるいはその周辺にischemiaまたはhyperemic foci…luxury perfusionを含め…を生ずるとともに、対側の血流も減少していることを認めている。著者らの成績では発作時のCBFの急激な減少、その後の回復とともに推計学的に有意の変化をしめしたが、MABPに変動なく、CMRO₂の変化も有意でなかつた。したがつてDiaschisisの機序が働く場合のように、脳の血流に先立つて脳代謝の変動が主役を演じていることをしめす積極的な裏づけはえられなかつた。

発作時の全脳血流量の減少に関与すると思われる他の因子として脳浮腫、頭蓋内圧上昇が考えられる。脳出血、くも膜下出血、大硬塞に発作時のCBF減少が著明なことを考えれば、これら因子の影響もかなり強いと思われ、これによる二次的脳代謝障害の可能性も否定できない。

C. 脳血管発作後の脳循環

脳血管発作後経過を追つて脳循環測定を行ないえた症例につきその予後をみると、軽症の閉塞性脳血管障害では臨床症状も軽く、N₂O法でしめされるような全脳血流代謝障害はきたさず、CBF、CMRO₂の低下を認めない。中等症や頭蓋内出血では、発作時著明なCBFの減少、それに伴う代謝低下をみるが、発症1カ月以後にはCBFの有意な増加がみられる。

しかし重症例では発作直後のCBF減少は著しく、その後の血流改善もわるく、人格の荒廃、痴呆の持続をみている。このように発作時のCBFの変動は症例により異なり、血流の改善をみるもの

では、発作時のtransneural depression, 脳浮腫が改善していくものと考えられる。しかし重症例でCBFの改善がみられないのは、発作時受けた全脳のischemiaにより脳血管自体あるいは脳神経細胞の代謝に不可逆的な障害を生じたか、発作前すでにCBFの減少のあった症例と考えられる。後藤¹⁵⁾は一定期間血流障害がつくと、脳血管系に何らかの器質的变化がおこり、このため血流障害がさらに持続するという仮説をたてたが、近年Ames III¹⁶⁾は家兎を用い、5～15分のischemiaののち血流を再開させても、血流の回復しない部分が出てきて、血流遮断時間が長い程広範囲となることをしめし、no-reflow phenomenonと呼んだ。Yamaguchi¹⁷⁾もネコを用いた同様の実験で、脳細胞にも変性のおこることをしめしている。著者らの成績はヒトの脳血管障害においても、発作時著明なischemiaが全脳に生じた場合、no-reflow phenomenon類似の血管変化および脳細胞の病変が生ずる可能性を示唆していると考ええる。

以上の結果から著者らは脳血管障害における発作前後および発作後のCBFの変動について、図6のごとき一つのシェーマを作成した。

D. 高血圧脳、血管障害の予後と脳循環

前述のシェーマにより、高血圧症、脳血管障害の予後を脳循環面から考察する場合、CBFを測定した時期によつて三つに分けるのが妥当と考える。

図6. 脳血管発作の脳血流量の推移

1) 高血圧症のCBF: 高血圧は脳血管発作の基礎的疾患ともいうべきであるが、一般に収縮期血圧より拡張期血圧が、脳血管障害や虚血性心疾患と関係が深いとされている。吉村¹⁸⁾は拡張期血圧にCBFをからみ合せCBF測定時血圧が110を越え、CBF48以下の老年者は、ほとんど確実に脳血管障害が予知され、しかも1年以内の危険性があり、さらにCBFとMABPの組合せから調査しても同様であるとのべている。著者らは高血圧症のCBFおよびMABPをもつて検討したが、いずれも脳血管障害を裏付ける値はえられなかつた。

2) 脳血管発作1ヵ月以内のCBF: 脳血管発作直後は全脳血流の急激な減少があり、この時期のCBFは脳血管そのものの器質的障害の程度をしめさないことがあるため、再発の予知、長期予後にたいして価値がうすいことがある。脳血管障害の予後は急性と慢性期に分ける必要があるが、急性期には生命にたいする予後の予測が主となり、長期予後を予測することはできない結果がえられた。

まず頭蓋内出血では発作に引続き死亡するものが多いため、著者らの成績ではこのような急性期のCBF測定例は少なく、比較的その値は正常値をしめしていた。閉塞性脳血管障害では発作による死亡は少なく、死亡を脱してもCBFが極端に低値をしめすものでは、臥床のまま、あるいは再発をおこして死亡することを認め、これは発症後の脳血管が機能的、器質的に著明な障害をうけていたものと考えられた。新ら¹⁹⁾は脳卒中の脳循環検査で測定後の生存期間をみ、早期に死亡するものほどCBFの減少が著しいことをみている。

3) 脳血管発作1ヵ月以後のCBF: この時期のCBFは急性期を脱し、生命の危険をまぬかれたもののCBFであるため、脳血管の器質的障害の程度を反映し、予後に影響するものと思われる。相沢²⁰⁾は脳血管障害の予後を脳循環面から検討し、平均2年5ヵ月の観察で生存例と死亡例のCBFの平均に有意の差があり、また社会復帰面では、その程度とCBFには平行関係がみられるとしている。

る。

著者らの成績でも測定時期によりCBFの正常棄却下限以下の低値をしめすものの予後は極めてわるく、かかる症例から再発がおこり、しかも1年以内であることがしめされた。これら症例では脳血管反応性もわるく、治療にも反応せず、さらに予後をわるくするものと想像される。また、再発までの期間については最初の発作後1カ年以内では、脳血管発作の再発が死因となることが多く、2年目以後は再発による死亡は少なくなるとされているが、著者らの成績でも1カ年以内と、それ以上たつて再発したもののCBFに有意差を認めた。しかし頭部血流量は発症3カ月以上3年後までの期間で再発に全く関係がなかったとするものもあり、発症後の経過、予後については全身の栄養、生活様式、環境および治療など、いろいろの要因が大きく影響しているものと思われる。

結 論

1) 昭和36年より46年までの10年間、高血圧症、脳血管障害 381例について、 N_2O 法による脳循環測定を同一例につき1~7回平均2回行ない、高血圧症、脳血管障害の経過および予後と脳循環動態との関連を求めた。高血圧症の経過中CBFには有意な変化は認めなかったが、種々の因子に分類して検討すると、CBFに最も大きな影響を与えるものは血圧の管理であつた。肥満そのものによつてはCBFに影響を及ぼさないが、肥満者によくみられる脂質異常はCBFを減少させる方向に働く。

2) 高血圧から脳血管発作をおこすと、頭蓋内出血や重症、中等症の閉塞性脳血管障害ではCBFは有意差をもつて減少する。発作後のCBFの推移は、閉塞性脳血管障害重症例ではCBFの改善はみられず、中等症は発作直後のCBFは低値でも、後に有意に上昇する。軽症例では発作後のCBFはほぼ正常範囲内にあり、その後も変化しない。

3) 発作後1カ月以上長期CBFの経過は、2~3年後より低下してゆくものが多い。

4) 高血圧時のCBFとその後脳血管発作をきたしたものの発症前のCBFとの間には、有意差を認めなかった。したがつて高血圧症のCBF値から脳血管発作を予知することは、必ずしも妥当ではない。脳血管発作後1カ月以内に測定したCBFは、発作直後の機能的、器質的脳循環障害の程度により左右されており、その値からその後の発作再発を予測することはできない。

5) 脳血管発作後1カ月以上経過した時点でのCBFは予後の予測に役立つ。すなわち閉塞性脳血管障害のCBFが低値に留るもの、CBFの回復不良例よりの再発が多い。頭蓋内出血では、生存しえたものではCBFの回復がよい。

6) 高血圧から脳血管発作後のCBFの推移につき見解を加えると共に、本論文の要旨を一つのシェーマとして図示した。

(種々御指導、御鞭撻をいただき、御校閲下された、北里大学田崎義昭教授、慶応大学後藤文男教授に深甚の謝意を表す。また統計調査にあたり御尽力いただいた神奈川県警、総務部印刷統計課の諸氏に感謝する)。

文 献

- 1) 田崎義昭：高血圧症における脳循環および代謝の研究，日内会誌，45：731，1956。
- 2) 後藤文男：脳循環における血圧因子に関する研究，精神神経学誌，60：196，1958。
- 3) 中島宏二：本態性高血圧症の予後に及ぼす降圧剤長期維持療法の効果に関する研究 継続治療群 125例を含む 489例の合併症ならびに死亡の発生に関する統計的研究，日内会誌，48：970，1959。
- 4) 勝木司馬之助：脳血管性障害の疫学，内科シリーズ No. 4 脳卒中のすべて，46，南江堂，東京，1971。
- 5) Kojimahara, M.: Healing and Exacerbation of Arterial Lesions in Rats with Experimental Hypertension, with Special Reference to Effects of Antihypertensive Drugs on Arterial Lesions. The Gunma Journal of Medical Sciences, XVI: 1, 1967.
- 6) Dayton, S., Pearce, M.L., Hashimoto, S., Dixon, W.J., Tomiyasu, U.: A Controlled Clinical Trial of a Diet High in Unsaturated Fat in Preventing Complications of Atherosclerosis. Circulation (supp II), 39 and 40, II-1, 1969.
- 7) 中村治雄：血清脂質の代謝と管理，内科シリーズ No. 4 脳卒中のすべて，305，南江堂，東京，1971。
- 8) 儀武弘子：血清脂質と脳循環に関する研究，主に血清中性脂肪

について, 慶応医学, 46: 271, 1969. —9) Aizawa, T., Tazaki, Y., Gotoh, F.: Cerebral circulation in cerebrovascular disease. *World Neurology*, 2: 635, 1961. —10) 藤島正敏, 田仲謙次郎, 柁山幸志郎, 尾前照雄, 勝木司馬之助: 脳幹部血管障害の脳循環動態. *臨床神経学*, 11: 560, 1971. —11) Høedt-Rasmussen, K., Skinhøj, E.: Transneural depression of the cerebral hemispheric metabolism in man. *Acta Neurol. Scand.*, 40: 41, 1964. —12) Meyer, J.S., Shinohara, Y., Kanda, T., Fukuuchi, Y., Ericsson, A.D. and Kok, N.K.: Diaschisis resulting from acute unilateral cerebral infarction. *Arch. Neurol.*, 23: 241, 1970. —13) Von Monakow C.: Die Lokalisation im Grosshirn und Abbau der Funktion durch Kortikale Herde. JF Bergmarim, Wiesbaden, Germany, 1914. —14) Lassen, N.A.: The luxury-perfusion synd-

rome and its possible relation to acute metabolic acidosis localised within the brain. *Lancet*, 2: 1113, 1966. 15) 後藤文男: 脳血管拡張剤, 治療医学, 1970, 日本臨床, 28: 718, 1970. —16) Ames, III A., Wright, R.L., Kowada, M., Thurston, J. M. and Majno, G.: Cerebral ischemia II, The no-reflow phenomenon. *Amer. J. path.*, 52: 437, 1968. —17) Yamaguchi, T., Waltz, A.G., Okazaki, H.: Hyperemia and ischemia in experimental cerebral infarction: Correlation of histopathology and regional blood flow. *Neurology*, 21: 565, 1971. —18) 吉村正治, 橋 紀光: 脳卒中予知の現況. 治療, 50: 1649, 1968. —19) 新城之介, 山手昌二, 宮崎 正, 大中道淳, 菊地太郎ほか: 脳卒中の予後. 内科, 22: 1305, 1968. —60) 相沢豊三: 脳卒中の臨床—脳循環の立場より—第17回日本医学会総会会誌, 1243, 1968.