

特 集

脳梗塞の成因としての脳循環障害

佐渡島 省三*

高血圧が脳血管障害の最大の危険因子であることは周知である。近年の脳出血や脳梗塞による死亡数の減少は、効果的な降圧治療に負う所が極めて大きく、致死的な大出血をみることは稀となっている。一方脳梗塞は、直接的には動脈硬化を基盤として、狭窄部位に血栓が形成されることによるものが多く、むしろ最近では加齢や血液成分の変化、高脂血症などとの相関が注目されている。

脳動脈硬化と脳循環代謝との関係はいまだ十分に解明されているとはいえないようである。また、脳動脈硬化でも、粥状硬化、高血圧性動脈硬化、さらに細小動脈硬化の間には、危険因子、成立機序、脳梗塞のパターンなどに大きな相違がある。本稿では、①我が国における脳動脈硬化および危険因子の時代的変遷、②脳動脈硬化あるいは脳梗塞を持つ患者における脳循環代謝について、我々の成績を示したい。

脳動脈硬化の時代的推移

脳梗塞は全体に軽症化し、直接の死亡率としては、10～20%である。福岡県久山町の住民を対象にした疫学調査では、1961年～74年の第一集団に比べ、1974年～87年の第二集団では脳梗塞年間発症率が男性では約2/3、女性では約1/2に減少していた。しかしその有病率はかならずしも減少していないといわれる。脳梗塞の病型別にみると、高血圧とより関係の強い穿通枝系梗塞の減少が有意であった。このことはより近位の太い血管の粥状硬化が、我が国の脳血管病変の成り立ちを考える上で重要になりつつあることを示すものである。

我が国の最近の脳梗塞患者においては、頸動脈

病変が増加しているという印象を多くの臨床家が抱いている。しかし我が国の脳梗塞患者における脳動脈硬化の分布や程度の時代的変遷を定量的に比較した成績には乏しい。

久山町の剖検例における脳底部動脈の動脈硬化と、年齢や血圧との関係を Gore の指数を用いて定量したところ、動脈硬化指数は、高血圧を指摘されたことのある患者で有意に高く、さらに加齢とともに増加した。高血圧があると、正常血圧例に比し、15～20才早く動脈硬化が進展することが示されている。これらは脳動脈硬化の危険因子として、高血圧と年齢が特に重要であることを示すものである(図1)¹⁾。興味深いことに、1961～

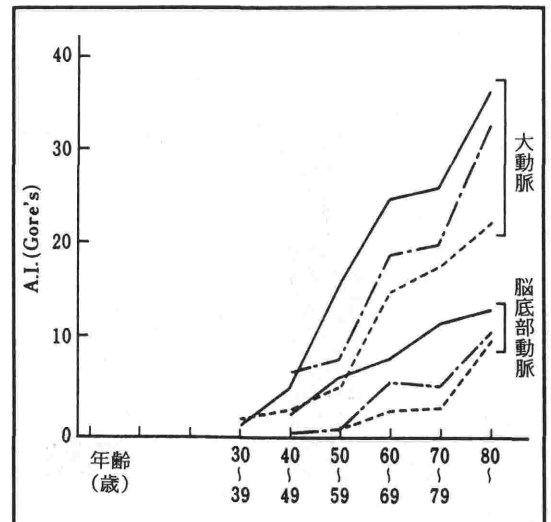


図1 福岡県久山町住民剖検例における大動脈と脳底部動脈硬化(atherosclerotic index, A. I.), 1961～1976. 生前高血圧があった例では、正常血圧例に比し動脈硬化の進みが15～20年早い。とくに脳動脈において著明である。

*九州大学第二内科

76年の集団と1986年～90年の集団を比較してみると、最近の例では加齢に伴う動脈硬化の進展が緩やかであり、60才以降はその程度も軽い傾向がみられる。さらに高血圧群でも脳動脈硬化が軽症化してきており、高血圧の適正な管理が脳梗塞発症頻度や死亡率の減少に寄与しているものと推測される。これに対し、正常血圧者の比較では、脳動脈硬化は最近の剖検例でむしろ強い傾向があらわれており、近年は高血圧以外の危険因子が脳動脈硬化の発症が特に進展に関与していることをうかがわせる。脳動脈硬化の危険因子の重さに時代的な変化が見られるということである。一方、血管造影所見を、頭蓋外頸動脈病変について1963～65年（前期）と、1989～93年（後期）の脳梗塞患者（九大二内科入院例）を対象に比較したところ、最近の脳梗塞患者では、高度な頭蓋外内頸動脈病変（75%以上の狭窄または完全閉塞）が約5倍に増加していた（図2）²⁾。これに対し、頭蓋内の内頸動脈病変の頻度や重症度には、経年的な変化は明らかでなかった。それらの患者における危険因子の検討では最近の脳梗塞患者で糖尿病の有病率が有意に高かった。しかし高血圧、高コレステロール血症、虚血性心臓病の有無では、前期と後期の脳梗塞患者において有意な差が認められなかった。さらに糖尿病の有無にわけて、頭蓋外内頸

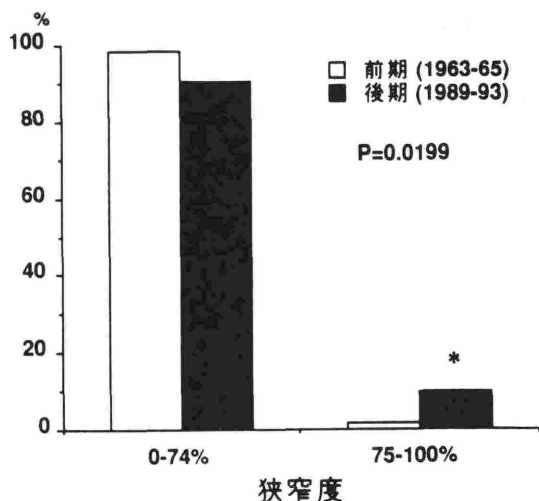


図2 脳梗塞患者における頭蓋外内頸動脈の狭窄度の時代的推移。動脈造影法により撮影した所見を前期と後期で検討した。内頸動脈に高度の狭窄(75%以上)を示す例が後期では約5倍に増加している。

動脈病変の存在と重症度を検討してみると、糖尿病を有する患者群で高度な病変が有意に多かった。一方、高血圧や高コレステロール血症の存在は、頭蓋外内頸動脈病変に有為な影響を及ぼしていないようであった。本邦における糖尿病の有病率の増加は、久山町住民を対象として疫学調査でも認められている。つまり、近年の頸動脈分岐部の増加と重症化には、その危険因子として糖尿病のような代謝性疾患の関与が大きいことが示唆された。

脳動脈硬化と脳循環

高血圧は脳動脈硬化のもっとも重大な危険因子である。我々はポジトロンCT (PET) を用いて、脳血流量 (CBF)、脳酸素摂取率 (OEF)、酸素代謝率との関係を検討した。脳梗塞を発症しない時期では、CBFは血圧と逆相関し、平均血圧が130 mmHgでは、CBFは平均血圧95 mmHgの例の75%まで減少していた。そのような高血圧患者ではOEFはCBFとは逆に上昇する傾向にあり、その結果CMRO₂は血圧の値に関わらずほぼ一定の値を示した。高血圧患者では、脳梗塞がない場合、高血圧性血管病変に起因する脳血流の低下をOEFの上昇により補い、脳代謝を維持しているものと解釈される。一方すでに脳梗塞を発症していた患者ではこのような関係は認められず、CBF、CMRO₂のいずれも、血圧のレベルに関わらず低値を示した。脳梗塞患者では、このように脳循環と代謝がいずれも低下していて、また脳血管病変も進行しているために、血圧と脳循環代謝諸量との相関が認められないのであろう。更に、血圧を下げすぎることにより、脳血流量が低下して脳梗塞を悪化させまた再発する場合があることもよく知られている。脳動脈硬化が進行すると、血圧の変動に対応する反応性が極めて低下するあるいは消失することは知っておかなければならない。脳の実質内の末梢血管抵抗あるいは灌流圧をどのように測定するかは極めて重要な問題である。

PETより得られた値で、脳血流量/脳血液量 (CBF/CBV)は脳の灌流圧を示す指標と考えられている。脳灌流圧はその測定が困難であるためしばしば血圧で代用されるが、この両者を同じ意味で用いるには、特に病的な状態では問題が大きい。そこでCBF/CBVを脳灌流圧の指標として、血圧ならびにOEFとの関係をみると、主幹動脈

病変のない脳梗塞患者ではBF/CBVは平均血圧との正の相関を示すが、主幹動脈病変を有する患者では、両者の間に相関が認められず、同程度の血圧値における脳灌流圧は主幹動脈病変のない患者にくらべ低下していた。さらに脳梗塞患者のCBF/CBVとOEFとの間には有意な負の相関が認められ、脳灌流圧が低下した症例ではOFFが上昇することによって代謝レベルを維持しているものと思われた。主幹病変のない患者では血圧とCBF/CBVとの間に正の相関が認められたが、このことは脳梗塞患者における降圧治療を考える上で大変重要な問題であろう。急激な降圧治療により脳灌流圧が低下し、脳循環不全がひきおこされる危険性を示唆するものである。慎重な降圧治療が望まれる所でもある。一方脳梗塞を発症していない患者ではCBF/CBVは比較的高いレベルに保たれ、OEFとの間にも有意な相関を認めない。これに対し、脳梗塞患者では脳灌流圧(CBF/CBV)が低下しており、それに逆相関してOEFが上昇している。このOEFの代償機構により、脳酸素代謝の低下は比較的軽度には保たれることになる⁴⁾。

近年の画像診断の進歩に伴い、神経症候を示さない、いわゆる無症候性脳血管病変が注目を集めるようになった³⁾。無症候性脳梗塞は症候性脳梗塞や脳血管性痴呆の危険因子としてどのような意味をもつのか、またその病態生理は健常人や症候を示している脳梗塞患者とどのように異なるのかなど重要な問題点が多い。脳循環代謝動態をPETを用いて比較検討したところ、無症候性脳梗塞患者では健常人に比べ全脳平均血流量が有意に低下していた。無症候性脳梗塞患者では、たとえ臨床的に異常がなくても既に脳血管系に広範な病変が生じており、その脳が慢性的な低灌流状態にさらされている可能性がある。おそらく無症候性脳梗塞患者では、OEFを上昇させることにより脳血流の減少を補っているものと推定される。無症候性脳梗塞と症候性脳梗塞の本質的な異同については議論があるものの、この成績は脳血管障害の危険因子または準備状態として、無症候性脳梗塞が見のがせない病態であることを示唆している。

高血圧と糖尿病は脳血管障害の危険因子として重要であり、これら二疾患の存在が脳循環に及ぼす影響を経頭蓋ドップラー法(Transcranial Dop-

pler:TCD)を用いて検討した⁵⁾。中大脳動脈血流速の検討では、高血圧と糖尿病の影響は明かではなかったが、末梢血管抵抗を反映するとされるFourier pulsatile index(フーリエPI)を指標にすると、高血圧あるいは糖尿病的存在する患者でPIが上昇していた。両危険因子が共存するとPIの上昇はさらに顕著となった(図3)。以上の結果より、TCDのパラメータとして、フーリエPI

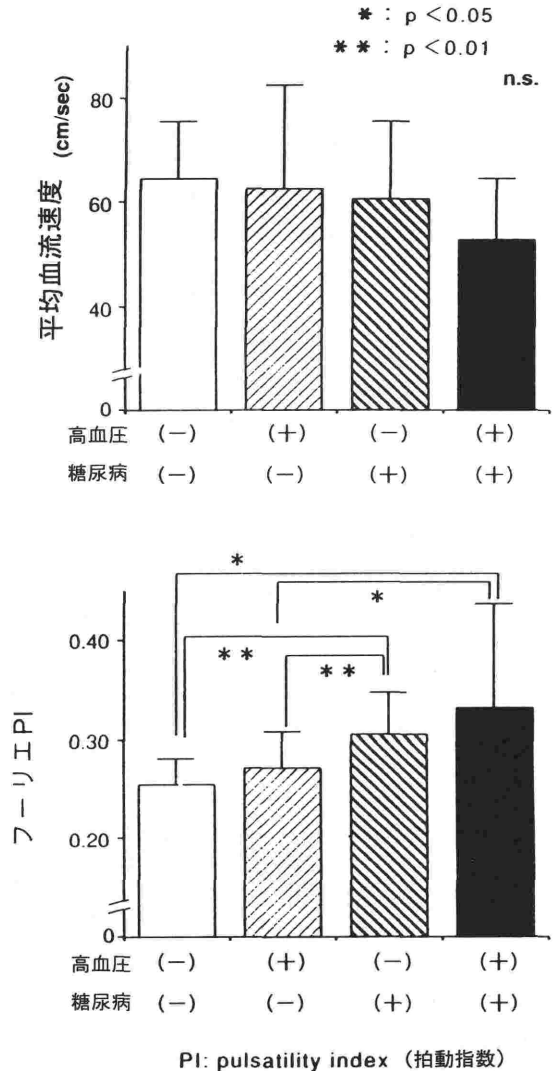


図3 高血圧や糖尿病などの危険因子と経頭蓋ドップラー(TCD)測定値。危険因子があると、さらにそれから重複すると平均血流速は低下し、PI(拍動指数)は上昇する。末梢血管抵抗の上昇を示唆する所見である。

は中大脳動脈血流速度に比べ、より末梢の脳血管病変の検出力に優れることが示唆された。高血圧や糖尿病はそれぞれ単独でも脳血管抵抗の上昇を引き起こしうるが、両者が並存すればさらに相加的に脳血管病変が進展するものと思われる。

ま と め

血管サイドから脳梗塞をみた場合、その病態として動脈硬化が最も重要である。すなわち、高血圧・糖尿病・加齢などは脳動脈硬化を促進し、主幹動脈または細小動脈病変をひきおこす。その結果、脳血管抵抗の上昇、脳灌流圧の低下が生じ、脳血流量は減少する。脳組織は血流量の減少をOEFの上昇で補おうとするが、代償がきかない程度にまで血流が減少すると脳酸素代謝率が低下する。このような低灌流状態がさらに高度となり、神経細胞が壊死に陥るのが脳動脈硬化性血栓性脳梗塞と理解される(図4)。本稿では、近年糖尿病や肥満、高コレステロール血症に代表される代謝性疾患が危険因子として重要になっているこ

と、高度な頭蓋外動脈病変が増加していること、それらに伴う脳循環代謝異常の定量的測定の進歩について紹介した。このような成績をつみかさねることで、脳梗塞の病態、予防、治療に関する理解がさらに深まるものと思われる。

文 献

- 1) Sadoshima S, Kurozumi K, Tanaka K, et al : Cerebral and aortic atherosclerosis in Hisayama, Japan. *Atherosclerosis* 36:117-126, 1980
- 2) Nagao T, Sadoshima S, Ibayashi S, et al : Increase in extracranial atherosclerotic carotid lesions in patients with brain ischemia in Japan. An angiographical study *Stroke* 25:766-770, 1994
- 3) 佐渡島省三, 岡田 靖:無症候性脳血管障害. *福岡医誌* 83:363-366, 1992
- 4) 入江克実, 井林雪郎, 佐渡島省三ほか:多発梗塞性痴呆患者の慢性期 misery perfusion と髄液乳酸濃度. *脳卒中* 16:15-21, 1994
- 5) Sugimori H, Iayashi S, Irie K, et al : Cerebral hemodynamics in hypertensive patients compared with normotensive volunteers. A transcranial doppler study. *Stroke* 25:1384-1389, 1994

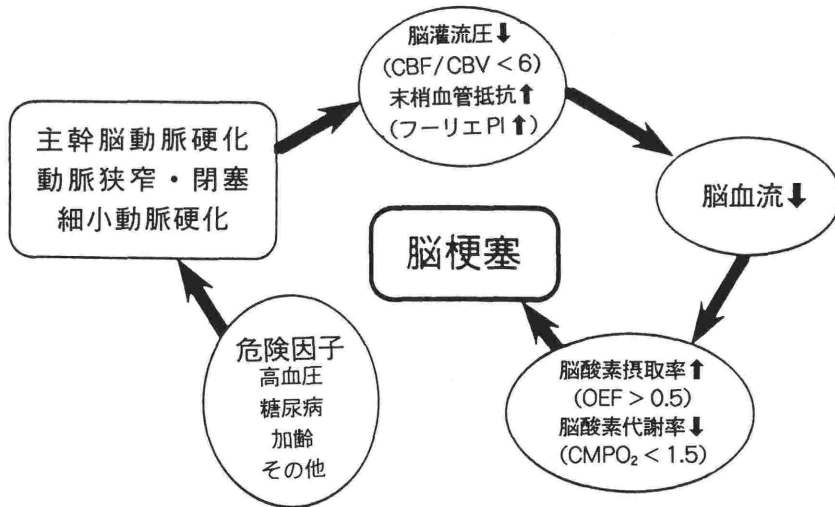


図4 脳梗塞の成立における危険因子と動脈硬化の役割。局所あるいは末梢での脳血流量の低下が代償されずに代謝も障害されやがて脳組織は虚血性壊死に陥る。