

〈原 著〉

穿通枝系脳梗塞急性期の臨床病像 —増悪因子解明の試み—

寺井 敏

〈要 約〉 軽度の麻痺で発症した穿通枝系脳梗塞例における発症後の臨床経過を観察するとともに、入院後に神経症状の進行性増悪を呈した症例の誘因につき retrospective に解明を試みた。

発症後24時間以内に当院へ入院した脳主幹動脈に有意な狭窄性病変のない中大脳動脈穿通枝領域血栓性脳梗塞例のうち、入院時の徒手筋力検査で麻痺側の上下肢筋力 4/5 の19例（年齢44～73歳；平均 59.9 ± 9.1 歳）を対象とした。次に、これらの症例を入院後も進行性に麻痺が増悪した症例（増悪群）とそれ以外の症例（非増悪群）に分類し、両群間で血圧値の入院後の推移、血液生化学的所見、合併した背景因子（高血圧、糖尿病、高脂血症、心疾患）の頻度、最終的に形成された梗塞巣の大きさの差につき検討した。また、増悪群のうち、一例では Diffusion-weighted MRI（DWI）を用いて急性期脳虚血病巣の発症後の変化について観察した。

対象とした19例中6例（約32%）が増悪群に分類され、麻痺のピークは平均第4病日（ 3.7 ± 1.0 ）にみられた。しかし、増悪群、非増悪群の間で、年齢、発症から入院までの時間、血圧値の入院後の推移、入院時血液生化学的所見、各背景因子の頻度には、いずれも有意差は示されなかった。なお、梗塞巣は増悪群で大きい傾向がみられ、増悪群の一例では DWI により神経症状増悪にともなう虚血性脳細胞障害領域の伸展を認めた。

今回の検討では、穿通枝系脳梗塞急性期の病状悪化に対する明らかな誘因は指摘しえなかった。しかし、穿通枝動脈内での微小循環動態の悪化と神経症状の進行性増悪の相関が示唆された。

Key words: 内頸動脈系脳梗塞、進行性増悪、穿通枝動脈、病因

（日老医誌 1999；36：811—816）

1. 緒 言

ラクナ梗塞をはじめとする穿通枝系脳梗塞は、一般的には発症後に神経症状の進行することも少なく、良好な予後を呈すると考えられている^{1)~5)}。しかし、一方では、発症後に進行性に増悪を示し、不良の転帰をたどる例のあることも知られており⁶⁾⁷⁾、その病態は必ずしも一様ではない。今回我々は、軽度の麻痺で発症した穿通枝系脳梗塞の臨床経過を観察するとともに、発症後の進行性増悪に起因する因子の解明を retrospective に試みたので報告する。

2. 対象と方法

1992年4月から1998年4月までの間に発症後24時間以内に当院へ入院し、脳血管造影あるいは MR angiography により頭蓋外頸動脈や頭蓋内脳主幹動脈に有意な狭窄性病変のない中大脳動脈穿通枝領域血栓性脳梗塞例を

選び、このなかから、入院時の徒手筋力検査（manual muscle testing: MMT）で麻痺側の上下肢筋力4/5の19例（年齢44～73歳；平均 59.9 ± 9.1 歳）を対象とした。次に、これらの症例を入院後も進行性に麻痺が増悪した症例（増悪群）とそれ以外の症例（非増悪群）とに分類し、両群における血圧値の発症後の推移を比較するとともに、入院時血液生化学的所見、背景因子、最終的に形成された梗塞巣の大きさの差の有無につき検討した。なお、上肢あるいは下肢に MMT1段階以上筋力の低下を来した場合に増悪群に分類し、梗塞巣は発症後1カ月以降に施行された CT あるいは MRI より、その最大のスライス面において長径×短径の計測を行った。今回対象とした症例の入院後の加療は、デキストラン製剤（500ml/日×7回）あるいはオザグレルナトリウム（80mg×2回/日×14日）の単剤使用のみ、または、デキストラン製剤とオザグレルナトリウムあるいはウロキナーゼ（6万単位/日×7日）の併用療法のいずれかによる加療が行われていた。統計学的検討では、2群間の平均値の差の検定には unpaired t-test あるいは Mann-Whitney test を、各群間での経時的推移の比較には paired t-test を用

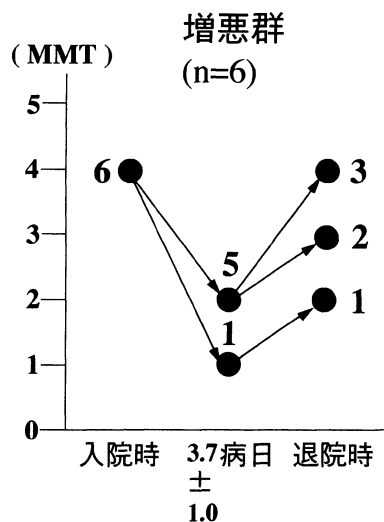


Fig. 1 Serial changes in the muscle strength of upper limbs after stroke onset (progressive patients)
MMT = manual muscle test
Muscle strength is classified as follows: 0, zero; 1, trace; 2, poor; 3, fair; 4, good; 5, normal

い、さらに、2群間の頻度の比較には Fisher の直接確率計算法を用い、 $p < 0.05$ をもって有意とした。各値は平均±標準偏差で表した。

3. 成績

1. 増悪群の頻度および麻痺の推移

対象とした19例中6例(約32%)が増悪群に分類され

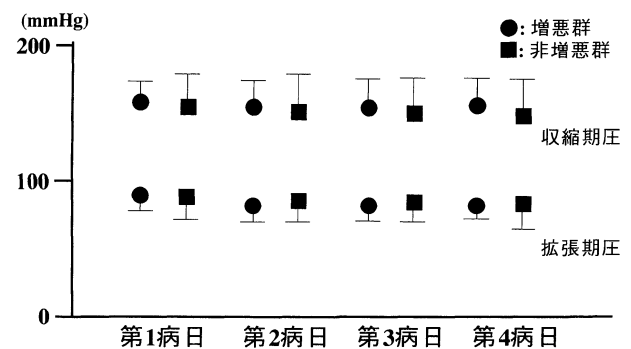


Fig. 2 Comparison of the serial changes in blood pressure

There is no significant difference both in systolic and diastolic blood pressure between progressive and non-progressive patients

た。いずれの症例も上肢に強い麻痺が進行し、とくに、上肢の麻痺のピークは平均第4病日(3.7±1.0)にみられ、退院時にはその半数が入院時より低い筋力を呈していた(Fig. 1)。増悪群の年齢、発症から入院までの時間の平均値は、それぞれ、61.8±10.2歳、13.8±9.3時間で非増悪群の59.1±9.0歳、15.0±9.7時間との間に差を認めなかった。

2. 増悪群と非増悪群の比較

a) 血圧値の推移の比較 (Fig. 2)

増悪群では収縮期圧、拡張期圧とも第1病日から麻痺のピークとなる平均病日である第4病日にかけて有意な

Table 1 Comparison of the results of hematological and blood chemical tests, background, and the size of the infarct verified by CT or MRI at chronic stage

	増悪群 (n = 6)	非増悪群 (n = 13)
血液生化学的検査		
Hb (g/dl)	13.4 ± 1.2	14.0 ± 2.9
Ht (%)	40.2 ± 3.9	41.9 ± 8.3
T.P. (g/dl)	7.2 ± 0.3	7.4 ± 0.8
BUN (mg/dl)	14.6 ± 2.3 *	11.6 ± 2.9
Cr (mg/dl)	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.2
BS (mg/dl)	101.3 ± 13.0	106.8 ± 20.3
T-chol (mg/dl)	231.7 ± 33.1	209.2 ± 45.5
HDL-chol (mg/dl)	59.6 ± 16.5	48.6 ± 13.1
TG (mg/dl)	135.7 ± 84.9	128.0 ± 68.5
背景因子		
高血圧	3	9
糖尿病	0	1
高脂血症	0	0
心疾患	0	4
梗塞巣最大径 (長径×短径:mm)	15.3 ± 6.1 × 9.5 ± 1.0	12.5 ± 4.5 × 8.6 ± 2.1

* : $p < 0.05$

変動はみられず、さらに、いずれの血圧値も各病日において非増悪群との間には有意差を認めなかった。

b) 入院時血液生化学的諸検査値の比較 (Table 1)

血中尿素窒素 (BUN) は増悪群 ($14.6 \pm 2.3 \text{ mg/dl}$) と非増悪群 ($11.6 \pm 2.9 \text{ mg/dl}$) との間で有意差 ($p < 0.05$) がみられたが、ヘモグロビン (Hb)、ヘマトクリット (Ht)、総タンパク量 (T.P.), クレアチニン (Cr), 血糖 (BS), 総コレステロール (T-chol), HDL-コレステロール (HDL-chol), トリグリセリド (TG) の値は、いずれも、両群

間で有意差を認めなかった。

c) 背景因子の比較 (Table 1)

高血圧の合併頻度は増悪群では 6 例中 3 例、非増悪群では 13 例中 9 例と両群間で差を認めなかった。糖尿病、高脂血症、心疾患を合併するものは増悪群ではみられず、一方、非増悪群では心疾患を有するものが 4 例とその約 1/3 を占めていたが有意差は認められなかった。その内訳は、虚血性心疾患が 2 例、高血圧性心疾患が 2 例であった。

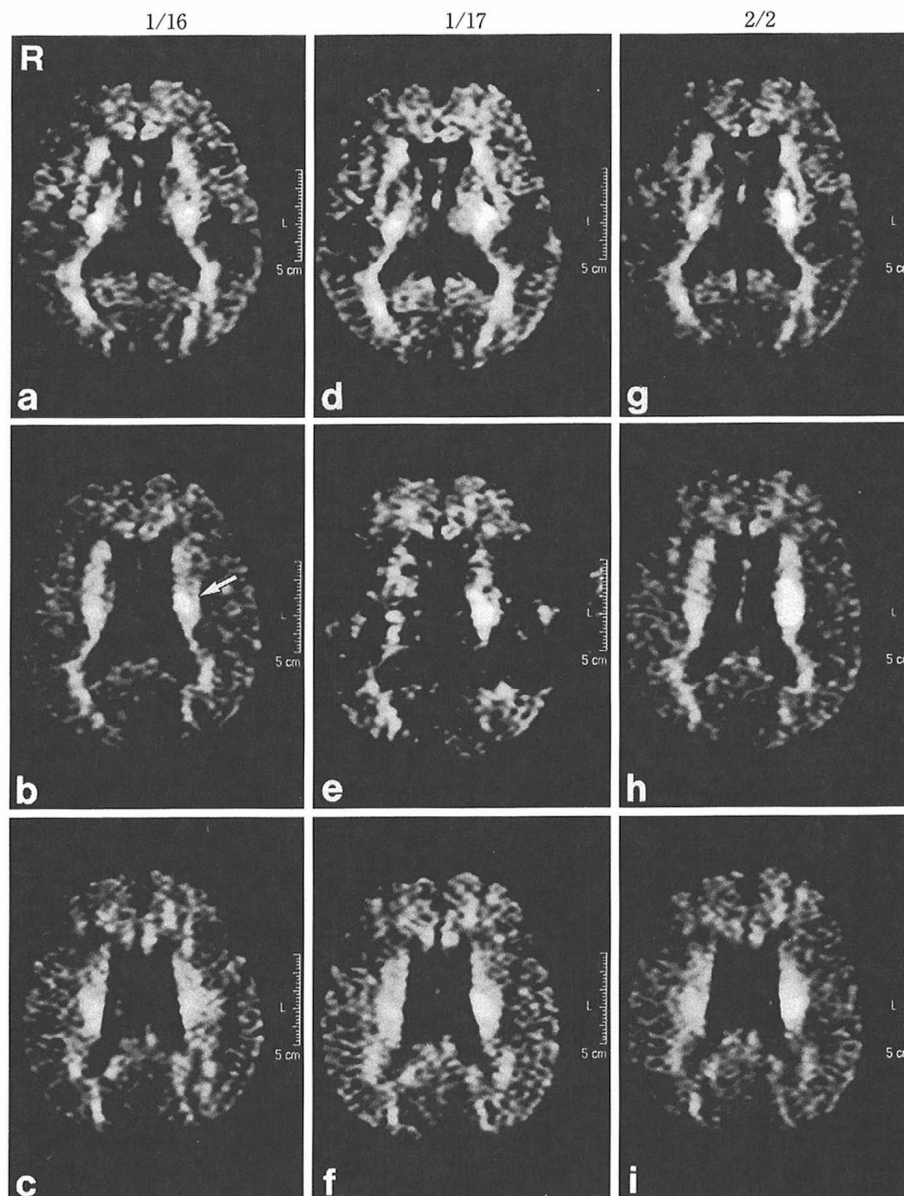


Fig. 3 Chronological change of the ischemic lesion on DWI during acute stage (The diffusion gradient is applied in the coronal direction)

a~c: DWI at admission. A small hyperintensity is shown (b; arrow). d~f: The hyperintensity region enlarges in the upward and the downward direction on the next day. g~i: About two weeks later, the lesion is further increased in size.

d) 慢性期梗塞巣の比較 (Table 1)

最終的に形成された梗塞巣の長径および短径は、いずれも、今回の検討では増悪群と非増悪群との間に統計学的に有意差は示されなかったが、その平均値は増悪群で大きい傾向を認めた。なお、非増悪群では13例中10例でのみ梗塞巣の計測が可能であった。

4. 症例呈示 (増悪例)

症例は73歳の女性。平成10年1月15日、午後5時頃、右上下肢の脱力に気づき、翌16日、発症約18時間後の午前11時頃に当院へ入院した。入院時の神経学的所見では、意識は清明で、構音障害、右不全片麻痺(4/5)、右 Babinski 徴候陽性を認めた。

入院時の CT, MRI 検査では明らかな病巣は指摘しえなかったが、発症後20時間目に施行した拡散強調画像 (Diffusion-weighted image; 以下 DWI: 撮影装置は Philips 社製 Gyroscan ACS-NT, 1.5T, 撮影条件は Multi-shot spin echo EPI sequence, repetition time 4,800msec, echo time 170msec, b factor 1,200sec/mm²) では左旁側脳室体部放線冠部の一部に責任病巣と考えられる新鮮な虚血病巣を反映した高信号域が描出された (Fig. 3: b; 矢印)。なお、MR angiography では頸動脈、頭蓋内脳主幹動脈に有意な狭窄性病変は示されなかった (Fig. 4)。本例は入院後も右片麻痺は進行性に増悪し、入院翌日に施行した DWI では神経症状の悪化と相関して上下のスライス面にわたる高信号域の伸展がみられた (Fig. 3: d~f)。その後も神経症状の悪化は続き、麻痺のピークは第4病日に認めた。発症約2週目の DWI ではさらに拡大した高信号域が示され (Fig. 3: g~i)、その高信号域の最大径 (Fig. 3: h) は慢性期 MRI (magnetic resonance imaging) で示された陳旧性の梗塞巣の最大径とほぼ一致した (25×12 vs 20×10mm)。

5. 考 察

従来、発症後に神経症状が徐々に増悪を示す脳卒中の病態は progressing stroke あるいは stroke in evolution などと呼ばれている⁸⁾。しかし、その病因や増悪期間の時間的定義も含めて今だ一定した概念は得られておらず、脳梗塞例ではその頻度も4~43%と様々であり⁸⁾、この頻度には発症から入院までの時間や観察者による神経症候増悪の評価などが大きく影響しているものと予想される。一般的には、発症後に進行性の増悪を呈する脳梗塞の多くは皮質枝レベルでの狭窄病変の進行や閉塞機転に基づくと考えられ、臨床的には広範な脳循環障害による意識障害なども合併することが示されている⁸⁾⁹⁾。一方、テント上大脳深部ラクナ梗塞例のみを対象とした検討は Lodder らの報告にみられている。彼らはラクナ梗塞のなかでも発症後の増悪例は約3割を占めると述べており、この頻度は我々の結果とほぼ一致するが合併する脳主幹動脈病変の有無については言及していない⁷⁾。今回の検討では、軽度の麻痺で発症し、発症後24時間以内に入院した穿通枝系血栓性脳梗塞のなかには、脳主幹動脈病変を有さなくとも発症日より麻痺が進行性に増悪する症例の少なくないことが示された。また、このような症例の進行性増悪は平均約第4病日まで続き、その転帰も不良となることが認められたことから、入院時には軽微な神経症候しか示さず、穿通枝領域に局限した循環障害によると考えられる脳梗塞例でも、その急性期には神経症候の変化についての慎重な観察を続けることが重要と思われる。

本研究では、増悪群と非増悪群との間で BUN 値に統計学的な有意差がみられていた。しかし、両群ともその値は正常範囲内であり、また、BUN 値の変動をきたしうる明らかな病的要因も指摘しえないため、この差につ

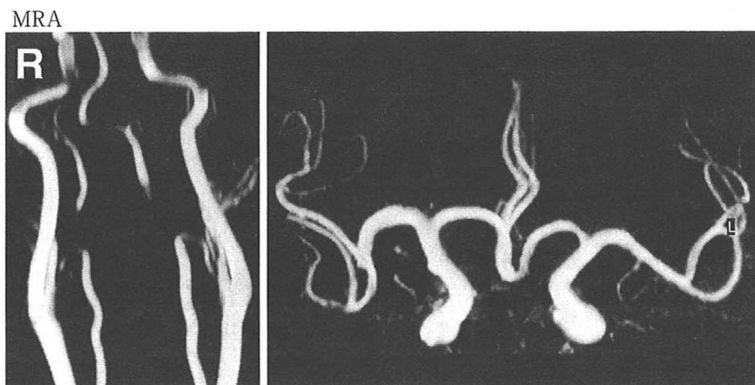


Fig. 4 MR angiogram of the carotid and the middle cerebral arteries
No apparent stenotic and occlusive lesions were noted.

いては臨床的な意義はないものと思われる。なお、その他の血液生化学的検査値、および、血圧値の推移や背景因子には、いずれも両群間で差のみられなかったことから、全身的な栄養状態や血行動態の変動あるいは脳血管障害危険因子の存在は、発症後の神経症状増悪に対して必ずしもその誘因や素因とはならないものと考えられ、このことから、現時点では穿通枝系脳梗塞急性期の病状悪化を臨床的に予知あるいは予防することは極めて困難と言わざるを得ないものと思われる。

今回の増悪例では最終的に形成された梗塞巣は非増悪群と比較すると大となる傾向のあることが認められていた。このことは、神経症状の進行性増悪と相関して穿通枝領域における虚血病巣の拡大が生じていたものと推測され⁷⁾、穿通枝動脈を中心とした微小循環動態の障害が発症後の進行性増悪の基本的な病因と考えられた。

虚血早期には、脳神経細胞ではNa/K膜イオンポンプ機能の破綻に基づく細胞外から細胞内への水の移動(cytotoxic edema)が生じ、この病態がDWIでは高信号域として描出されることが知られている¹⁰⁾¹¹⁾。一方、その後に出現するvasogenic edemaはcytotoxic edemaとは異なりDWIでは低信号となることが示されている¹²⁾。このことから、急性期におけるDWI上の高信号域は虚血性脳細胞障害領域そのものを反映するものと考えられ、今回の増悪例で示された麻痺の進行に相関した高信号域の伸展は、穿通枝領域内での微小循環障害の進行が神経症状増悪の原因とする我々の説を支持するものかと思われた。

なお、急性期の治療面に関しては、虚血病巣拡大の予知が困難な現段階では、軽微な麻痺で発症した穿通枝系脳梗塞例においても、その後の増悪を防ぐためには当初よりヘパリンなどを加えた十分な抗血栓療法を施行しておく必要があるものと思われる⁷⁾。しかし、ヘパリンの有用性を疑問視するラクナ梗塞例も報告されていることから¹³⁾、適切な加療の選択については今後の症例の蓄積による検討が望まれる。

文 献

1) Fisher CM: The arterial lesions. Underlying lacunes. *Acta Neuropath* 1969; 12: 1—15.

2) Fisher CM: Lacunar stroke and infarct. A review. *Neurology* 1982; 32: 871—876.
3) Adams Jr. HP, Bendixen BH, Kappelle LJ, Biller J, Love BB, Gordon DL, et al.: Classification of the subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. *Stroke* 1993; 24: 35—41.
4) National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637—676.
5) Fisher CM: Capsular infarcts: The underlying vascular lesions. *Acta Neurol* 1979; 36: 65—73.
6) Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, et al.: The Harvard cooperative stroke registry: A prospective registry. *Neurology* 1978; 28: 754—762.
7) Lodder J, Grosselink EL: Progressive stroke caused by CT-verified small deep infarcts; relation with the size of the infarct and clinical outcome. *Acta Neurol Scand* 1985; 71: 328—330.
8) Price TR: Progressing ischemic stroke, In: *Stroke, Pathophysiology, Diagnosis, and Management*, Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM and Yatsu FM (eds), Churchill Livingstone, New York, 1986, Vol2, p1059—1068.
9) Jones HR, Millikan CH: Temporal profile (clinical course) of acute carotid system cerebral infarction. *Stroke* 1976; 7: 64—71.
10) Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, Cohen Y, Kurhanewicz J, Derugin N, et al.: Diffusion-weighted MR imaging of acute stroke: Correlation with T2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced MR imaging in cats. *AJNR* 1990; 11: 423—429.
11) Minematsu K, Li L, Fisher M, Sotak CH, Davis MA, Fandaca MS: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging: Rapid and quantitative detection of focal brain ischemia. *Neurology* 1992; 42: 235—240.
12) Ebisu T, Naruse S, Horikawa Y, Ueda S, Tanaka C, Uto M, et al.: Discrimination between different type of white matter edema with diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3: 863—868.
13) Dopkin BH: Heparin for lacunar stroke in progression. *Stroke* 1983; 14: 421—423.

Abstract

**Clinical Course of Acute Deep Infarcts in Carotid System
—Pathogenesis of Progressing Stroke—**

Satoshi Terai

We attempted to clarify the temporal profile and the predisposing factors for progressing neurological disorders in the patients with acute cerebral infarction in the territory of the deep perforators of the carotid system. The subjects were 19 patients with mild hemiparesis admitted to our hospital within 24 hours of stroke onset, and their mean age was 59.9 ± 9.1 . Six of those patients (about 32%) had gradual neurological deterioration after admission (progressive cases), and they had poor outcome compared with non-progressing patients. The mean progressing period was 3.7 ± 1.0 days. Our examination suggest that both the changes in systemic hemodynamics and the risk factors for cerebrovascular disease (hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia) do not always provide a correlation with the development of progressing stroke. However, we speculate that the impairment of the microcirculation plays a major role in progressing stroke in the territory of penetrating arteries because of the result that the mean infarct size of progressive patients had a tendency to be larger than that of non-progressive patients in the chronic stage.

Key words : *carotid system cerebral infarction, progression, perforating arteries, pathogenesis*
(Jpn J Geriatr 1999; 36: 811—816)

Department of Neurology, Hakujuji Hospital