


 原著

血小板凝集能亢進の是正で白質病変の 体積増加は 1/3.9 に抑制される —是正, 非是正 2 群比較—

藤 田 稠 清

要 旨

白質病変 (LA) がある患者では 90% の高率に血小板凝集能亢進 (PI-HA) を認め (Fujita et al., 2002), PI-HA 是正で LA 増悪を大きく抑制出来た (Fujita et al., 2005) ことを報告した. これは目視比較のため, 今回は LA の体積増悪を 2 群で比較した.

対象は LA と PI-HA 両者を認め, 高血圧症がないボランティアを無作為に登録した PI-HA 是正群 11 例, 非是正群 12 例で, 観察期間は 1.5 年である.

血小板凝集能は 2 濃度 9 クラス法により測定し, 亢進を抗血小板薬で是正した.

LA の体積は, 脳 FLAIR 画像から NIH-Image で算出した.

体積 (cm³) は是正群 (前 30.8, 1 年後 32.1 で 1.3 増加) 年増加率 4.1%, 非是正群 (前 29.6, 1 年後

34.2 で 4.6 増加) 年増加率 16.1% であった.

PI-HA 是正で, LA の体積増加率は 1/3.9 に抑制されるので, 高度の LA 発生は防止できる.

1. はじめに

白質病変では脳の諸領域間を密に連絡している神経束である白質が変化し, これが広範になると皮質相互間の連絡が大きく断たれるので認知機能が低下する (Kinkel et al., 1985 ; Boone et al., 1992). 認知症のかなりの部分を占めるビンスワンガー型認知症では最高度の白質病変を認めるが, 臨床的にアルツハイマー型認知症とされる症例にもその 60% に白質病変が認められる (Fazekas et al., 1987) ので白質病変の制御は極めて重要な課題である.

白質病変に血小板凝集能亢進が大きく関連していることを Fujita et al. (Fujita & Kawaguchi T, 2002) が発見し, 更にこの亢進を是正すれば白質病変の増悪を防止出来ることを見出した (Fujita et al., 2005). 即ち, 白質病変では血小板凝集能の亢進が 90% もの高率に認められ, 血小板凝集能亢進が長期に持続すると白質病変が起り増悪する. 更に血小板凝集能亢進の是正治療によって白質病変の増悪が 1/3 以下に大きく抑制されるので, 白質病変が最も

Progress of leukoaraiosis volume is inhibited to one-fourth by correcting the platelet hyper-aggregability. A comparison study between correcting and non-correcting group

Shigekiyo Fujita

石川病院先進画像・医療研究所 [〒671-0221 姫路市別所町別所 2 丁目 150 番地]

Institute for advanced Neurological Medicine and Computed Imaging, Ishikawa Hospital (150, 2-Chome, Bessho, Besso-cho, Himeji 671-0221, Japan)

MRI of severe White Matter Lesion

DWHI-3, PVHI-2

76-years old ,Female

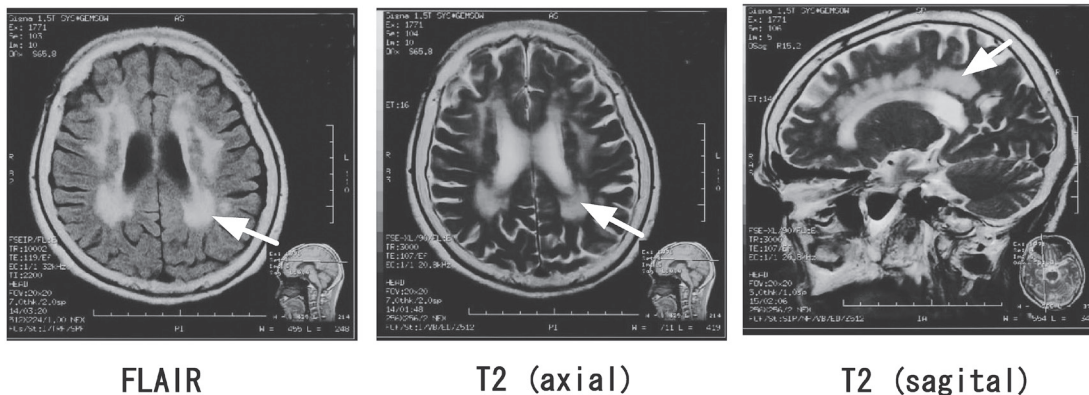


Fig. 1. 高度の白質病変の1例 (DWHI: deep white-matter hyperintensity; grade 3, PVHI: Peri-ventricular hyper intensity; grade 2) (矢印が病変) を示した. sagittal view で分かるように, 白質のほぼ全体が変化している.

An example of severe leukoariosis (grade 3 for DWHI: deep white-matter hyperintensity, and grade 2 for PVHI: peri-ventricular hyper intensity by Fazekas's classification) is shown. Lesions are indicated by arrow. In this case almost all white matter is changed.

悪化した状態, 即ちビンスワンガー病 (Binswanger, 1894) は血小板凝集能亢進の是正によって防止出来るのではないかと報告をした (Fujita et al., 2005) との報告をした.

しかし, この研究では白質病変の増悪度を, 血小板凝集能亢進是正前と是正 4.1 年後の脳 MRI を医師 3 名の目視による比較により判定したために, 変化が十分に大きくないと判断出来ず判定の確実性の面で問題があった.

そこで本研究では, コンピュータを使った画像処理技術による測定法を用いて, 血小板凝集能亢進を是正した症例群と是正しなかった症例群の 2 群における白質病変の増加を, 白質病変の体積の増加率により比較検討した.

2. 対象と方法

対象は西播磨地域の 68 歳から 78 歳のボランティア (本人自身が健康と考えており, 高血圧症の既往が無く外来血圧 135/80 mmHg 以下で, 白質病変 (軽度~中程度) と血小板凝集能亢進の両者を認める人) を, 本人の治験参加の承諾を書面により得た後に,

無作為 (本人によるサイコロの偶数と奇数によった) に 2 群 (A 群: 血小板凝集能亢進を抗血小板薬で正常に迄是正してこれを持続, B 群: 血小板凝集能亢進をそのまま放置) に分けて登録した. 本治験は当石川病院倫理委員会の認可を得ている. 高血圧症例を登録しなかったのは, 高血圧症が従来から白質病変のリスクファクターであるとされているので, 血小板凝集能亢進のみの影響を調査するためである.

観察期間は 18 カ月とした. A 群では血小板凝集能亢進是正完了時およびその 18 カ月後に, B 群では登録時とその 18 カ月後に NIH-Image 用の脳 MRI を撮影した.

MRI 装置は GE 社製 SIGNA, 1.5 Tesla を用い (すべて同一の装置で撮像), 脳の FLAIR 画像 (これでは白質病変が high intensity として非常に明瞭に見分けられる) (FOV 20 cm, 512×224, スライス厚 5 mm を軸位断で 16 枚撮像) を CD-ROM に保存し, これを NIH-Image ソフトを使ってパソコン上で各断面の白質病変の pixel 数を算出し, 白質病変の体積は各断面の白質病変の pixel 数の合計× 1 pixel の

面積×スライス厚で算出した。白質病変の年増加率(%)は症例登録時(A群では血小板凝集能亢進の是正完了時)とその18カ月後の白質病変の体積の増加から算出した。Fazekas et al. (Fazekas et al., 1987)の目視による分類では、白質病変はDeep white-matter hyper intensity (DWHI)とPeri-ventricular hyper intensity (PVHI)の2つに分けるが、NIH-Imageではこの2者を区別出来ないで両者の合計が算出される。Fazekasの分類は、DWHIは深部白質に起こり、0=無し、1=点状病巣、2=病巣が癒合の初期、3=癒合して大きな面積となる。PVHIは側脳室に隣接して起こり、0=無し、1="cap"状または細い帯状のもの、2=smooth "halo"に見えるもの、3=irregularに深部白質病変と癒合したものとし、それぞれ4つに区分している。DWHIとPVHIがともに3の場合がピンスワンガー型に相当する。Fig. 1に高度の白質病変(DWHI-3, PVHI-2)の1例を示した。

血小板凝集能の測定は2濃度凝集面積パターン解析法(9段階表示)、(Matsuo & Ohki, 1977; 石黒ら, 1993; 藤田ら, 1999)の装置(MCメディカル、現在はエル・エム・エス)により行い、ADP検査またはcollagen検査のどちらかが、クラス9または8のものを亢進例とした。当初の血小板凝集能の測定は、その検査前1カ月間に抗血小板薬およびNSAIDsの服用がないことを確かめて行った。2濃度凝集面積パターン解析法による血小板凝集能の測定は、信頼性が高く最も正確な測定法であり、その詳細は藤田の著書など(藤田ら, 1999; 藤田, 2001c)に述べた。

A群では血小板凝集能亢進を是正するための抗血小板薬の投与量は、血小板凝集能の測定を是正当初は3週毎に行って調節し、是正完了後はその量の薬剤を服用させて4カ月毎に測定して薬剤を調整し是正状態に維持した。抗血小板薬は主としてアスピリンを使用した。是正されれば抗血小板薬の種類・量にこだわる必要性はない。アスピリンの必要量には個人差、性差が大きく10倍もあり、アスピリン不応例が約40%もある(personal observation)ので、必要に応じて他の抗血小板薬を追加または変更する

などテーラーメイドに個人に合わせて決める。血小板凝集能亢進是正の1例をFig. 2に示した(是正前のADP検査がクラス9, collagen検査がクラス8で強度の亢進。是正完了時はADP検査クラス4, collagen検査クラス5で正常)。このように本装置では2種の凝集物質2濃度を用い、この両濃度の凝集程度から凝集能を決定するので、本検査は正確で再現性もよく、また、内蔵コンピュータが自動解析して9つのクラスに分けて結果を表示するため、凝集程度の判断が極めて容易である。B群では4カ月毎に血小板凝集能を測定して血小板凝集能亢進が持続していることを確かめた。

統計学的検討には、対応のない2群の検定Welch's t-test, Student's t-test, Fisher's exact probability testを用いた。

3. 結果

1) AB 2群の性格

A群11例, B群12例の性格をTable 1に示した。登録時の平均年齢は71.6歳と71.4歳でほぼ同じであった。性はA群; 男性6例女性5例, B群; 男性2例女性10例でB群に女性が多かったが有意差は無かった。血小板凝集能(ADP検査, collagen検査)はともに亢進であったが2群間に有意差は無かった。高血圧症および、その他の血管系のリスクは両群ともに無かった。当初の白質病変の体積はA群が $30.8 \pm 15.9 \text{ cm}^3$, B群が $29.6 \pm 16.5 \text{ cm}^3$ とほぼ同じで2群間に有意の差は無かった。

2) A群; 血小板凝集能亢進是正例の白質病変の体積増加

血小板凝集能亢進是正11例全例の結果をTable 2に示した。

各症例の当初および終了時の血圧、目視による当初の白質病変の程度も示した。1例(No. 11)に軽度の認知障害を認めた。白質病変の体積は当初の $30.8 \pm 15.9 \text{ cm}^3$ から1年後 $32.1 \pm 16.6 \text{ cm}^3$ へ $1.3 \pm 0.9 \text{ cm}^3$ の増加であった。これから計算された血小板凝集能亢進是正群の白質病変の年増加率は $4.1 \pm 1.3\%$ (2.4%~6.2%)と低率であった。

Table 1. Characteristics of the two groups : (group A : PI-HA is corrected, group B : PI-HA is not corrected)

	group A (n=11)	group B (n=12)	P
Ages (year)	71.6 ± 2.8	71.4 ± 1.8	0.839#
Man/Woman	6/5	2/10	0.071*
Platelet aggregability			
ADP test	7.6 ± 1.6	7.8 ± 1.4	0.752#
Collagen test	8.2 ± 0.4	7.8 ± 1.0	0.19#
Hypertension	none	none	
Vascular risk factor other than hypertension**	none	none	
Initial leukoaraiosis volume (cm ³)	30.80 ± 15.87	29.62 ± 16.51	0.861#

PI-HA : Platelet hyper-aggregability, **: hypercholesterolemia, diabetes mellitus, hyper-uric acidemia
: Student's t-test, * : Fisher's exact probability test

Table 2. Increase of leukoaraiosis volume in group A

	Sex	Age	ADP*	Coll*	Blood pressure		Grade of leukoaraiosis**		Volume of leukoaraiosis (cm ³)			
					Initial	Final	DWHI	PVHI	Initial	1 year after	Volume increase	Volume increase (%)
1	F	71	8	8	125/72	117/67	1	1	6.89	7.1	0.21	3.0
2	M	69	5	8	134/80	128/74	1	1	22.6	24	1.4	6.2
3	M	75	6	8	135/41	117/74	1	2	52.3	55.5	3.2	6.2
4	M	72	5	8	134/38	124/65	1	2	45.7	48.3	2.6	5.6
5	F	70	7	8	119/73	128/73	1	2	19.5	20.3	0.8	4.3
6	F	72	9	8	112/67	110/65	1	1	21	21.7	0.7	3.5
7	M	71	9	9	123/78	124/83	1	1	15.7	16.2	0.5	3.1
8	M	68	9	8	134/72	119/72	1	1	21.1	21.8	0.7	3.4
9	M	71	9	8	123/80	105/69	1	2	50.7	51.9	1.2	2.4
10	F	71	9	8	125/73	130/72	2	2	44.6	46.3	1.7	3.9
11#	F	78	8	9	111/62	114/66	2	3	38.7	40.1	1.4	3.6
Average		71.6	7.6	8.2					30.8	32.11	1.31	4.11
S.D.		± 2.8	± 1.6	± 0.4					± 15.87	± 16.63	± 0.91	± 1.32

M : male, F : female, * : initial value, ADP : adenosine diphosphate test, Coll : collagen test, # : with mild cognitive impairment, ** : Grade of leukoaraiosis is shown by Fazekas's classification, DWHI : deep whitematter hyperintense signals, PVHI : periventricular hyperintense signals

3) B 群 ; 血小板凝集能亢進非是正例の白質病変の体積増加率

血小板凝集能亢進非是正 12 症例全例の結果を Table 3 に示した。

各症例の当初および終了時の血圧, 目視による当初の白質病変の程度も示した。

2 例 (No. 2 と No. 10) に軽度の認知障害を認めた。白質病変の体積は当初の 29.6 ± 16.5 cm³ から 1 年後 34.2 ± 18.8 cm³ へ 4.6 ± 2.6 cm³ の増加であった。これから計算された血小板凝集能亢進非是正群の白質

病変の年増加率は 16.1 ± 7.1% (7.2%~32.1%) と高率であった。

4) AB 2 群の白質病変体積の年増加率

A 群と B 群の白質病変の年増加率を Table 4 に示した。

白質病変の年増加率の平均は, A 群は 4.1%, B 群 16.1% で, A 群は B 群の 3.9 分の 1 と低く, 血小板凝集能亢進の是正によって白質病変の増加は大きく有意 ($p=0.00011$) に抑制されていた。

Table 3. Increase of leukoaraiosis volume in group B

	Sex	Age	ADP*	Coll*	Blood pressure		Grade of leukoaraiosis**		Volume of leukoaraiosis (cm ³)			
					Initial	Final	DWHI	PVHI	Initial	1 year after	Volume increase	Volume increase (%)
1	M	74	8	8	115/49	119/55	1	1	14.7	15.8	1.1	7.2
2#	F	71	6	8	104/60	121/74	2	2	57	65.9	8.9	15.6
3	F	71	8	8	126/69	122/67	1	2	23.9	30.1	6.2	25.9
4	F	73	9	9	130/68	127/65	1	1	17.8	19.4	1.6	9.0
5	M	72	8	8	113/66	121/71	1	2	25.9	28.5	2.6	10.2
6	F	72	6	8	126/72	122/70	1	2	41.9	49.1	7.2	17.3
7	F	72	5	8	134/76	131/75	1	2	22.6	25.4	2.8	12.3
8	F	74	9	5	125/69	127/71	1	2	59.4	66.3	6.9	11.6
9	F	69	8	8	134/80	118/67	1	1	12.7	16.8	4.1	32.1
10#	F	69	9	8	132/78	119/71	1	1	32.1	37.8	5.7	17.8
11	F	69	9	8	133/77	129/73	1	1	37.7	44.4	6.7	17.8
12	F	71	8	8	124/75	128/77	1	1	9.7	11.3	1.6	16.3
Average		71.4	7.8	7.8					29.62	34.23	4.61	16.09
S.D.		±1.8	±1.4	±0.9					±16.51	±18.79	±2.64	±7.13

M : male, F : female, * : initial value, ADP : adenosine diphosphate test, Coll : collagen test, # : with mild cognitive impairment, ** : Grade of leukoaraiosis is shown by Fazekas's classification, DWHI : deep whitematter hyperintense signals, PVHI : periventricular hyperintense signals

Table 4. Comparison of Increase of leukoaraiosis volume per year in group A and group B

	Volume of leukoaraiosis (cm ³)			
	Initial	1 year after	Volume increase/year	Rate of volume increase/year
group A : (n=11)	30.80	32.11	1.31	4.11%
S.D.	±15.87	±16.63	±0.91	±1.32
group B : (n=12)	29.62	34.23	4.61	16.09%
S.D.	±16.51	±18.79	±2.64	±7.13

: Welch's t-test

group B/A=3.91
p=0.00011#

4. 考 察

1) 白質病変の増悪と年増加率

従来、白質病変の危険因子は加齢と高血圧症であるとされ、高血圧症が加齢に次ぐ大きな危険因子 (Fisher, 1989) であるとされている。しかし、高度の白質病変即ちビンスワンガー型白質病変を認める症例に高血圧症が無かったとの報告 (Ma et al., 1992 ; Ingall, 1996) がかなりある。

篠原 (篠原, 1993) は推計学的な有意差は観察されないものの、高血圧症が MRI 上の白質病変増悪

群に多かったとしている。しかし、高血圧群と正常血圧群の比較では、高血圧群で白質病変の程度が少し強かったとの retrospective の報告が一つ (Fukuda & Kitano, 1995) あるのみで白質病変の増悪の頻度に関する報告は少ない。篠原 (篠原, 1993) は外来通院中の患者 (脳梗塞 63 例と TIA 6 例) の MRI において、目視による判定を行い、平均観察期間 1.55 年でその内 21 例に増悪を認めたため、1 年当たり 19.6% の割合で増悪が見られたと報告している。

Fujita et al. (Fujita & Kawaguchi, 2002) は、頭痛や回転性めまいなどの症例 175 例において、白質病変を認めた 73 例中血小板凝集能の亢進を 66 例；

90.4% の高率に認めたが、これは白質病変を認めなかった 102 例中血小板凝集能の亢進を認めた 58 例 (56.9%) と比べ推計学的にも極めて有意 ($p=0.000001$) に多く、血小板凝集能の亢進が白質病変の発生に強く関わっていることを見出した。ところが上記の症例中に高血圧を認めたものは、それぞれ 28 例 (38.4%) と 23 例 (22.5%) でかなり低率 ($p=0.023$) であったことから、血小板凝集能亢進は高血圧よりも何倍も大きな危険因子であって、高血圧は血小板凝集能亢進による白質病変増悪を助長する因子であろうと報告した。これは、白質病変ひいてはビンスワンガー型認知症が、血小板凝集能亢進の正常化と高血圧があればこれも正常化することにより防止出来ることを示唆するものである。

そこでこれを確認するために、続いて行った Fujita et al. (Fujita et al., 2005) のフィルム目視による研究では、血小板凝集能亢進を是正した観察期間平均 4.5 年の 32 例で、1 年当たりの白質病変増悪率は PVHI 2.2%, DWHI 4.4% であった。しかも 4.5 年の長期の観察にもかかわらず血小板凝集能亢進は正群には強度の白質病変増悪例は認めなかった。これは篠原 (篠原, 1993) の報告 (年増悪率 19.6%) の 5 分の 1 以下と非常に低率である。

また、年齢・白質病変の程度・観察期間 (49 月) がマッチした是正と非是正の 2 群 (各 21 例) の目視による比較 (Fujita et al., 2005) でも、血小板凝集能亢進の是正治療によって白質病変の増悪が大きく抑制される (PVHI は 1/10 に、DWHI は 1/3 に) ことが判明した。従って、血小板凝集能亢進を長期にわたり是正すれば、白質病変の増悪を防止ないし大きく低減できる。

2) 血小板凝集能亢進の是正で白質病変の体積増加率は大きく低下

上記のように白質病変の年増悪率に関する報告は少なく、また血小板凝集能亢進は是正と非是正の 2 群で白質病変の体積増加率を比較した研究は全く見当たらない。

当研究では、血小板凝集能亢進のみの影響を調べるために、血小板凝集能亢進があり高血圧症が無い人を登録しランダムに 2 群に分けた。血小板凝集能

亢進非是正群では、Table 3 のように白質病変体積は大きく増加していた。一方、血小板凝集能亢進は是正群では Table 2 のように白質病変体積は軽度の増加が見られたのみであった。このように、是正群と非是正群の白質病変体積増加率には、3.91 倍もの大きな差があった (Table 4) ことから、血小板凝集能亢進を是正することにより白質病変の体積増加を大きく抑制し得ることが再度確認された。

そこで、本研究結果の是正群と非是正群の白質病変体積の年増加率から、5 年後の白質病変増加を考えてみると、是正群は 1.041 の 5 乗 = 1.22 となり、22% の増加は目視ではあまり目立たないが、非是正群は 1.161 の 5 乗 = 2.11 となり 111% の増加、即ち 2 倍以上にもなって目視でも目立つことになる。血小板凝集能亢進に高血圧が合併していれば、もっと増加し (Fujita & Kawaguchi, 2002) 3 倍以上にもなって目視的にも大きく目立つことになるであろう。また、その間に認知機能障害の発生・悪化も起こっていることが推定される。

最強度の白質病変を伴う認知症に至る迄には、軽度の白質病変の時点からではかなりの長期間を要するが、中程度以上の時点からは上記の計算の様に急速に増加するので、白質病変が軽度の内に血小板凝集能亢進を見つけ、これと高血圧の両者の是正を続けられれば、最強度の白質病変を伴う認知症の発生を防止、もしくは非常に大きく遅らせ得るであろう。

実際にも、血小板凝集能亢進の正確な是正治療を長年受けている著者の患者では、白質病変の増加は数年前の脳 MRI に比べて目視上はほとんど認められないことが多い。一方、認知機能が悪化して来院した血小板凝集能亢進と高度の白質病変があった新患者に、かなり以前にたまたま当院で脳 MRI が撮られていたので、白質病変を比較するとこの間に大きな増加を認める (藤田, 2001C, 118 頁) ことをしばしば経験する。

以前から、“脳血管障害に強く関与するリスクファクターである高血圧などがコントロールされていたにも拘わらず、白質病変の増加と認知障害が進行する”ことが経験されるとして問題視されていた。この原因として、これ迄は血小板凝集能亢進の存在

が白質病変の大きなリスクであるとの著者の報告がまだ認知されておらず、血小板凝集能を測定しないために亢進があっても判らず、亢進例をそのまま放置したために白質病変が増悪して認知障害が進行したことが考えられる。

3) 血小板凝集能亢進是正治療では抗血小板薬による出血性の問題はない

抗血小板薬使用は出血性合併症を起こすことが問題だとされる。一般に血小板凝集能が低下していれば、特に強い低下ほど出血性合併症は大きく増加すると考えられる。ひどい脳出血を起こして緊急入院した患者に抗血小板薬使用による血小板凝集能の強い低下が判り、しばらくは開頭手術が出来ない患者を時々見かけたが、これは脳梗塞再発予防として、一般に血小板凝集能の検査をせずに、一定量のアスピリンを主とする抗血小板薬を安易に投与するために、血小板凝集能が強く低下している患者がかなりいるためである。

著者の抗血小板薬の使用法は、血小板凝集能が亢進している症例にのみこれを投与して亢進を正確に是正する。しかも少量の抗血小板薬（主としてアスピリン 100 mg または 200 mg（これが使えない過敏症やアスピリン喘息がある場合にのみ他薬を使う）から投与をはじめ、血小板凝集能の検査で低下の程度を確認しながら量を加減して、1~2 か月後に ADP 検査と collagen 検査がクラス 5（正常値）あたりにするのであり、血小板凝集能を正常に保つ限り、出血性合併症が増加することは考えにくい。実際このように亢進を正常値にコントロールされた 200 例平均 3 年間観察例では、脳出血発生は 2 例（0.33%/年）のみであり、1 例は軽症で以前の状態に回復している。これは脳梗塞再発予防における調査、西丸ら（西丸，山口，1992）の抗血小板薬非使用時での 0.6%/年よりも低率であることより、血小板凝集能亢進症例における是正のための抗血小板薬の使用は脳出血を増やすものではなく妥当であると考えられる。

また、手術や内視鏡検査時に出血すると困るとして、抗血小板薬の止薬が一般に行われるがその間に脳梗塞または心筋梗塞を起こすことがあり、次第に止薬を避ける方向になりつつあるが、筆者が行う血

小板凝集能亢進是正は血小板凝集能を正常値にしてあるので、出血の程度は通常と同じであるため止薬は不要でむしろ止薬は有害である。止薬すると脳梗塞や心筋梗塞発生の危険性が高まる（Fisher LM et al., 2004; Maulaz AB et al., 2005）ので、著者は是正を続けている患者と医師に止薬を避けるよう勧めているが、これによるトラブルはない。

4) 本是正治療法は医療的・社会的に大きな効果が期待される

認知症の予防は、高齢化社会となったわが国のみならず先進諸国にとって最重要な課題である。しかし、現在迄のところ、この予防と治療の面で十分に有効な手段を持っていなかった。

最近の藤田の研究（藤田，2001a）で、治療の面では血小板凝集能亢進の是正によって認知機能が改善し、これがかなり長期に持続することを見出していたが、本研究では、血小板凝集能亢進の正確な是正によって白質病変の増悪が大きく防止され、認知症の発生予防が出来ることが明確になった。

血小板凝集能亢進が見つかる頻度は、当院の脳ドック（平均年齢 50 歳）では 30% もあり、同じく高血圧は 38% であったことから血小板凝集能亢進の頻度は高血圧とほぼ同じほどに高率である。また、片頭痛などの慢性頭痛や回転性めまいでも血小板凝集能亢進が 70~80% に認められ、この是正でほぼ全例で再発が防止される（藤田，1999；藤田，2000；藤田，2001b；Fujita，2006）。さらに、血小板凝集能亢進を白質病変では 90% に、ビンズワングー型認知症ではほぼ 100%，アルツハイマー型認知症にも 70% の高率に認め、この是正で認知機能が改善することが見られる（藤田，2001a；藤田；2004）。このように、血小板凝集能亢進は極めて高率・多数に存在し、この是正を続ければ予防や治療ができるので、この亢進を放置しないでいただきたい。

この是正治療を行えば、白質病変の発生と進行を防止して認知症のかなりの部分を占めるビンズワングー型認知症が改善しその発生も防止される。また、アルツハイマー型認知症とされる症例にも白質病変が高率に見られ、これらにも高率に見られる血小板

凝集能亢進を是正すれば認知症が改善する（藤田, 2001a), この論文の考察にも述べたように NSAIDs はアルツハイマー型認知症の予防に有効で, In t' Veld (In t' Veld BA et al., 2001) などその後も COX-1 を抑制する NSAIDs が有効とする論文がかなり見られる. 当研究は血小板凝集能亢進を正確に是正するので, アルツハイマー型認知症への有効性はこれらの報告よりも高いと考えられる. この両認知症への影響を合計すると, 本法によって認知症の発生を半減させ得るのではないかと考えられます.

これを達成するためには, この血小板凝集能検査を日常的に行うとともに, 検診や脳ドックに広く組み入れることを要する.

血小板凝集能亢進症の是正治療を長年続けている著者の外来患者には, 80 歳以上の高齢になっても体調が良く頭脳もしっかりしている人々が多数見られます. 血小板凝集能亢進の是正による本治療法は, 質の良い長寿の達成, 保健・医療費の低減, さらに社会的負担の軽減に大きく貢献できます (藤田, 2004).

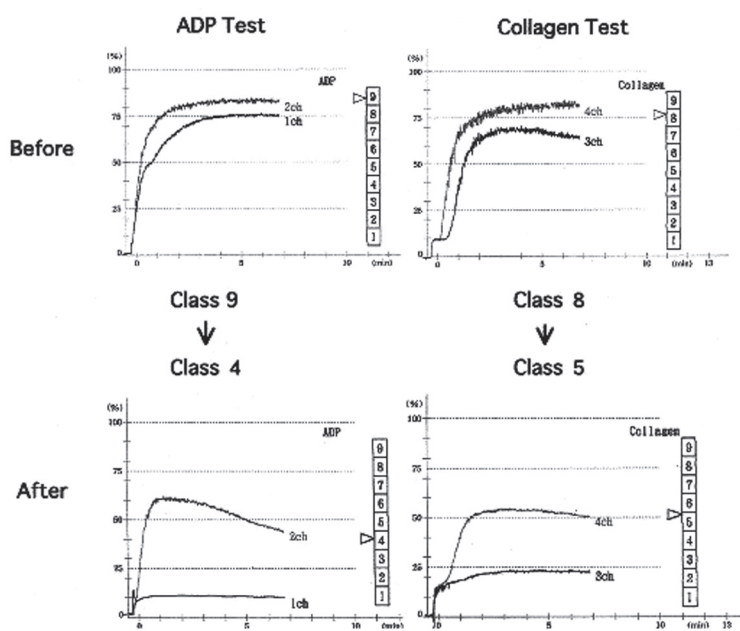


Fig. 2. 2 濃度 9 クラス表示法による, 血小板凝集能亢進是正の 1 症例を示した. 左側が ADP 検査. 右側が collagen 検査. 上段は是正前 (ADP 検査クラス 9, collagen 検査クラス 8 で強度の亢進), 下段は是正後 (ADP 検査クラス 4, collagen 検査クラス 5) で正常.

凝集惹起物質 2 濃度 (ADP 検査には 1.0 μM と 3.0 μM , collagen 検査には 0.25 $\mu\text{g/ml}$ と 2.0 $\mu\text{g/ml}$) を使用し, この 2 濃度による凝集反応曲線から内蔵コンピュータが血小板凝集能の程度を 9 段階のクラスに分け, これが各図の右端にある縦スケールに矢印で示される.

クラス 9 と 8 が亢進, クラス 5 または 4 が正常. この測定法では血小板凝集能の程度が極めて容易に正確に判断できる.

An example of correcting the platelet hyper-aggregability of a patient is shown. Showing 9 classes display with two different concentrations of aggregation reagent, for ADP test 1.0 μM and 3.0 μM and for collagen test 0.25 $\mu\text{g/ml}$ and 2.0 $\mu\text{g/ml}$ using “double ADP method”, developed by Matsuo, T, Ohki Y (1977).

On left side ADP test and on right side collagen test, and on upper row before the correction and on lower row after the correction are shown. Measurement result is very exact, and recognized easily by an arrow-head indicated on vertical scale (classes 1 to 9) in each figure, it is calculated by a built-in computer.

Classes 9 and 8 are corresponded to hyper-aggregability, and classes 5 and 4 are corresponded to normal-aggregability.

このように本血小板凝集能亢進是正療法は極めて有用と考えられるが、小規模の試験であるため、今後は更なる症例の蓄積と大規模試験が必要であろう。

本是正療法の実行には、まずは血小板凝集能亢進が正確に判断出来る測定装置（2濃度9クラス表示法が最も良い）を必要とする。次に抗血小板薬の安全な使用法と血小板凝集能亢進是正法を熟知することが必要であるが、これらについては著書（藤田, 2001c; 藤田, 2004）に詳述してあるので、これを参照して多数の皆様が本治療法を実践されることを是非お願いしたい。

本論文の要旨は、第25回日本認知症学会 学術集会（広島、平成18年10月6日）において藤田が報告した。なお、当研究は太陽生命ひまわり厚生財団の助成を受けた。

文 献

- Binswanger O (1894) Die Abgrenzung des allgemeinen progressiven paralyse. *Klin Wochenschr* 31 : 1103-1105, 1137-1139, 1180-1186
- Boone KB, Miller B, Lesser IM, et al (1992) Neuropsychological correlates of white matter lesions in healthy elderly subjects. *Arch Neurol* 49 : 549-554
- Fazekas F, Chawluk JB, Alavi A, et al (1987) MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJNR* 8 : 421-426
- Fisher CM (1989) Binswanger's encephalopathy. A review. *J Neurol* 236 : 65-79
- Fisher LM, Schlinger RG, Matter CM, et al (2004) Discontinuation of nonsteroidal anti-inflammatory drug and risk of acute myocardial infarction. *Acta Intern Med* 164 : 2472-2476
- 藤田稠清, 石川 誠, 岡田 聡 (1999) 健常者の血小板凝集能の年齢階層別性別分布, 2濃度パターン コンピュータ解析法による分析. *機器・試薬* 22 : 315-320
- 藤田稠清 (1999) 血小板凝集能亢進症と頭痛, めまい感, 回転性めまい, 並びに脳深部白質病変との関連について. *神経内科* 50 : 69-75
- 藤田稠清 (2000) 慢性頭痛と血小板凝集能亢進症. *日本頭痛学会誌* 27-1 : 107-110
- 藤田稠清 (2001a) 血小板凝集能の亢進是正による痴呆の治療. *Dementia Japan* 15 : 30-39
- 藤田稠清 (2001b) 血小板凝集能亢進是正治療が閃輝暗点片頭痛に著効. *日本頭痛学会誌* 28-1 : 88-92
- 藤田稠清 (2001c) 血小板凝集能亢進症と疾患. 頭痛・めまい・痴呆など. 金原出版, SCOM-029, 東京
- Fujita S, Kawaguchi T (2002) Association of platelet hyper-aggregability with leukoaraiosis. *Acta Neurol Scand* 105 : 445-449
- 藤田稠清 (2004) 血小板凝集能亢進症の臨床Q & A. 頭痛・めまいを治す, 痴呆も半減. 金原出版, SCOM-032, 東京
- Fujita S, Kawaguchi T, Uehara T, et al (2005) Progress of leukoaraiosis is inhibited by means of correction of the platelet hyper-aggregability. *Internat Psychogeriatr* 17 : 689-698
- Fujita S (2006) Effects of correcting platelet hyper-aggregability on prevention of migraine with aura manifested by scintillating scotoma and migraine outcome using the MIDAS scale. *Headache Care* 3 : 65-72
- Fukuda H, Kitano M (1995) Differences between treated and untreated hypertensive subjects in the extent of periventricular hyperintensities observed on Brain MRI. *Stroke* 26 : 1593-1597
- Ingall TJ (1996) Binswanger's disease, a case report of a patient without hypertension or other risk factors. *Cerebrovascular Disease* 6 (suppl 2) : 74
- In t' Veld BA, Ruitenburg A, Hofman A, et al (2001) Nonsteroidal antiinflammatory drug and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 345 : 1515-1521
- 石黒 崇, 志賀久仁子, 高山成伸ら (1993) Aggregation size (凝集面積) 解析法を取り入れた新しい血小板凝集能検査の有用性. *機器・試薬* 6 : 1307-1312
- Kinkel WR, Jacob L, Polachini H, et al (1985) Subcortical arteriosclerotic encephalopathy (Binswanger's Disease). Computed Tomographic, Nuclear Magnetic Resonance, and Clinical Correlations. *Arch Neurol* 42 : 951-959
- Ma KC, Lundberg PO, Lilja A, et al (1992). Binswanger's disease in the absence of chronic arterial hypertension. A case report with clinical, radiological and immunohistochemical observations on intracerebral blood vessels. *Acta Neuro-pathologica* 83 : 434-439
- Matsuo T, Ohki Y (1977) Classification of platelet aggregation patterns with two ADP solutions (the double-ADP method) and its clinical application to diabetes mellitus. *Thrombotic research* 11 : 453-461
- Maulaz AB, Bezerra DC, Mic P, et al (2005) Effect of discontinuing aspirin therapy on the risk of brain ischemic stroke. *Arch Neurol* 62 : 1217-1220

西丸雄也, 山口武典 (1992) 抗血小板薬の功罪に関する共同研究—retrospective study—. 脳卒中 14 : 9-17
篠原幸人 (1993) 無症候 (状) 性脳梗塞の卒中発作への発

展予防—MRI 所見の経時的変化を中心に—. 日本臨床 (増刊号) 51 : 907-909

Progress of leukoaraiosis volume is inhibited to one-fourth by correcting the platelet hyper-aggregability.

A comparison study between correcting and non-correcting group

Shigekiyo Fujita

Institute for advanced Neurological Medicine and Computed Imaging, Ishikawa Hospital

The author found significant high incidence, 90.4%, of leukoaraiosis in the platelet hyper-aggregability patients (Acta Neurol Scand 105 : 445-9, 2002). In comparison study of matched two groups, very little aggravation of leukoaraiosis was observed in correcting group of the platelet hyper-aggregability than non-correcting group (Internat Pshychogeriat 17 : 689-98, 2005). As a further confirmation, comparison study of aggravation volume in two groups is performed.

On examples with platelet hyper-aggregability and without hypertension, at random-entry two groups : correcting (group A : $n=11$) and non-correcting (group B : $n=12$), with 1.5 years observation period, comparison of the amount of aggravation volume of leukoaraiosis measured using NIH Image is performed. Platelet aggregability was estimated by an optical analytical method using two different concentrations each of ADP and collagen (the double ADP method). By this apparatus, platelet hyper-aggregability and normal-aggregability were easily and exactly defined.

Initial volume of leukoaraiosis was 30.8 cm^3 on group A and 29.6 cm^3 on group B, and 1 year after it was 32.1 cm^3 and 34.2 cm^3 , respectively. Yearly increase of leukoaraiosis volume was 4.1% on group A and 16.1% on group B ($p=0.00011$).

In conclusion, aggravation of leukoaraiosis volume was inhibited to one-fourth by correcting the platelet hyper-aggregability, and then severe leukoaraiosis could be prevented.

Address correspondence to Dr. Shigekiyo Fujita, Institute for advanced Neurological Medicine and Computed Imaging, Ishikawa Hospital (150, 2-Chome, Bessho, Besso-cho, Himeji 671-0221, Japan)