

高度白質病変例の血小板凝集能とその予後

岩本 俊彦 中井 利紀 木村 明裕 平尾健太郎

要 旨：脳白質病変例の血小板凝集能と予後との関係を知る目的で、画像上、高度白質病変を認めた脳梗塞35例(LA群)の予後を5.3年間追跡調査し、ラクナ梗塞43例(対照群)と比較した。LA群は平均年齢77歳(対照群78歳)で、ADP凝集能亢進例が多い傾向を示した。経過中、肺炎、脳梗塞再発で死亡し、年間死亡率は6.5%(対照群2.9%)であった。LA群の中でも凝集能亢進例の死亡率が有意に高く、凝集能亢進が脳循環障害を増悪させた可能性が示唆された。

(J Jpn Coll Angiol, 2005, 45: 995-1001)

Key words: cerebral infarction, white matter, leuko-araiosis, platelet function, prognosis

序 言

脳深部白質病変は頭部MR画像でよく描出され、脳梗塞に随伴するものの多くは虚血性変化と考えられる^{1,2)}。この白質病変の画像変化には脳室周囲にみられるperiventricular hyperintensityと深部白質にみられるdeep white-matter hyperintensityが含まれ、leuko-araiosis(LA)と総称されている³⁾。これらの変化が高度となれば、Binswanger病の特徴的变化としてのびまん性白質病変となる^{4,5)}。白質病変は、一般には、白質内細小動脈の高血圧性変化によって招来された虚血性病変と考えられ、循環障害の成り立ちにはさまざまな原因や誘因の関与が示されている^{4,5)}。例えば、灌流圧の低下、凝固・線溶系の異常などで^{6,7)}、このうち血小板機能の面から白質虚血との関連を検討した報告もあるが^{8,9)}、血小板機能が予後にどのような影響を及ぼすかに言及した報告は皆無である。もし、予後に影響するのであれば、白質虚血の予防とともに、予後を改善する治療法を検討する必要がある。そこで、脳梗塞に随伴してみられた高度白質病変例の予後と血小板凝集能との関連を明らかにする目的で、ラクナ梗塞例を対照としてこれらの追跡調査成績を比較し、血小板凝集能の意義を検討した。

対象と方法

対象は1990年4月から1999年12月までの間に当施設を受診した患者のうち、MR画像にて高度白質病変を認めたとほぼ連続の初発ラクナ梗塞35例(LA群)で、対照には責任病巣以外に白質病変を認めなかったか、認めても白質病変が軽微であったラクナ梗塞43例(対照群)を用いた。ここでLAはT2強調画像で高信号域が側脳室より皮質下白質まで大脳深部白質全体にわたって認められた広範なもの(Fazekas分類¹⁰⁾grade 3に相当)と定義し、一方、対照群の軽微な白質病変とはFazekas分類のgrade 1(rims, caps)までのものとした。

全例に血小板凝集能検査、頸動脈エコー検査を行い、ほぼ同じ時期に臨床所見を検討した。すなわち、血小板凝集能検査は抗血小板療法を施行していない慢性期に行ったため、発症から登録までの期間は平均0.8年となった。登録後に生命予後を追跡調査したが、本研究はヘルシンキ宣言(1983年)に則り、登録時に研究内容の口頭同意を全患者より得た。また、追跡期間中の治療、リハビリテーションは主治医の裁量で自由とした。

血小板凝集能検査には血小板凝集能測定装置PAM-8T(メバニクス社製)を用い、以下の手順¹¹⁾で行った。すなわち、空腹時の血液4.5mlを直ちに3.8%クエン酸

Table 1 Background factors of LA and control groups

| | LA group | Control group | p |
|------------------------------|-----------|---------------|---------|
| n | 35 | 43 | |
| Age (year) | 77.4±6.6 | 77.6±6.4 | 0.8927 |
| | 60–85 | 61–88 | |
| Gender (men/women) | 12/23 | 23/20 | 0.0708 |
| Duration of illness (year) | 0.8±0.5 | 0.8±0.5 | 1.0000 |
| Risk factors (%) | | | |
| Hypertension | 24 (68.6) | 30 (70.0) | 0.6415 |
| Diabetes | 12 (34.3) | 9 (20.9) | 0.1433 |
| Hyperlipidemia | 16 (45.7) | 13 (30.2) | 0.1207 |
| Activity of daily living (%) | | | 0.0678 |
| Independent | 13 (37.1) | 27 (62.8) | 0.0210* |
| Dependent, partially | 13 (37.1) | 11 (25.6) | 0.1965 |
| Dependent, totally | 9 (25.7) | 5 (11.6) | 0.0944 |

*p<0.05 (Student's t-test, chi-squared test, Kruskal-Wallis test)

(m±SD)

LA: leuko-araiosis

ナトリウム(0.5ml)加試験管容器に移して室温で1,000回転/分の遠心を10分間行い、多血小板血漿を得た後、3,000回転/分の遠心を10分間行って乏血小板血漿を得た。血小板数を調整後、PAM8-TでADR (Sigma社)濃度(終濃度0.5 μ mol/l, 1.0 μ mol/l, 2.0 μ mol/l, 4.0 μ mol/l)の凝集能曲線を得るが、血小板凝集能はGrading-curve (GC)の型から6段階(-II, -I, +0, +I, +II, +III)で自動的に表示される。本研究の解析には凝集能を亢進(+II, +III), 正常(+0, +I), 低下(-II, -I)の3段階で評価した。

頸動脈エコー検査は7.5MHzプローブの超音波診断装置U-sonic RT460Q (GE横河メディカル株式会社)を用い、既報の方法¹²⁾で検索した。所見はブランク(nodular plaque, mural plaque), 狭窄を頸動脈病変ありとし、その頻度(各ブランク数, 狭窄数), 広がり(片側病変, 両側病変)を評価した。

臨床所見は発症から登録までの罹病期間を調査し、登録時に危険因子として高血圧, 糖尿病, 高脂血症の有無を評価した。高血圧は随時血圧で常に収縮期血圧160mmHg以上もしくは拡張期血圧95mmHg以上あるもの, または何らかの降圧薬療法を受けているものとし、糖尿病は空腹時血糖140mg/dl以上, または糖尿病に対する食事療法あるいは薬物療法を受けているものとし、高脂血症は血清総コレステロール値が220mg/dl以上を示したものの, またはすでに脂質代謝改善剤を服

用しているものとした。また、日常生活動作能力(activities of daily living: ADL)は移動能力で評価し、自立, 部分介助, 全介助とした。

追跡調査は登録後、平均5.3年間(0.1~10.0年)の生存の有無を診療録あるいは電話による聞き取り調査に基づいて検討した。多数例が当施設の外来を利用し、経過中の抗血小板療法の有無も検索された。死亡例では全例が当病院および関連施設で死亡しており、診療録や死亡診断書, 主治医への電話連絡で死亡日時, 死因を確認した。

統計学的解析には、両群の臨床的特徴を明らかにする目的でStudent's t-検定, χ^2 検定, Kruskal-Wallis検定を行い、生命予後はKaplan-Meier法, log-rank検定, 比例ハザードモデルで解析した。検定後、p<0.05を統計学的有意とした。

成 績

(1) 両群の背景因子

LA群の平均年齢は77.4歳で(Table 1), 対照群の77.6歳と近似していた。男女比はLA群0.5, 対照群1.0で、女性がLA群で多い傾向を示したが、罹病期間, 危険因子の頻度に差はみられなかった。ADLについては両群間で差があり、自立がLA群で37.1%と有意に少なく、一方、全介助が25.7%と多い傾向を示した。

Table 2 Carotid ultrasonographic and platelet aggregability findings

| | LA group | Control group | p |
|-------------------------------|-----------|---------------|---------|
| n | 35 | 43 | |
| Ultrasonographic findings (%) | | | |
| No lesion | 8 (22.8) | 20 (46.5) | 0.0260* |
| Unilateral lesion | 11 (31.4) | 14 (32.6) | 0.5558 |
| Bilateral lesion | 16 (45.7) | 9 (20.9) | 0.0183* |
| No. of plaque | | | |
| nodular | 15/70 | 10/86 | 0.0752 |
| mural | 24/70 | 22/86 | 0.1564 |
| No. of stenosis | 2/70 | 1/86 | 0.4229 |
| Platelet aggregability (%) | | | |
| Suppressed | 3 (8.6) | 2 (4.7) | 0.4020 |
| Normal | 19 (54.3) | 32 (74.4) | 0.0527 |
| Increased | 13 (37.1) | 9 (20.9) | 0.0787 |

*p<0.05 (chi-squared test)

LA: leuko-araiosis

(2) 両群の頸動脈エコー所見

頸動脈病変を有する例はLA群の77.2%にみられ (Table 2), 対照群より多かった。特に, 病変が両側の頸動脈にみられる例がLA群で半数近くを占め, 両群間に有意差を認めた。なお, plaqueの数ではnodular plaqueがLA群で多い傾向を示した。

(3) 両群の血小板凝集所見

ADP凝集能亢進例はLA群の37.1%にみられ (Table 2), 対照群より多い傾向を示した。なお, 超音波所見別にADP凝集能を比較したが, 病変なし, 片側病変, 両側病変の間に有意差はみられなかった。

(4) 両群の予後調査成績

追跡調査期間中, LA群の12例, 対照群の7例が死亡し (Table 3), 死亡数はLA群で多い傾向を示した (年間死亡率はLA群6.5%, 対照群2.9%)。生存率曲線でみても, 累積5年生存率はLA群0.66, 対照群0.84を示したが, log-rank検定 ($\chi^2 = 2.841$, Df = 1, $p = 0.0919$)では2群間に有意差はみられなかった。死因はいずれも肺炎が多く, 次いでLA群では脳梗塞再発による死亡が3例あった。

経過中に抗血小板療法を受けたものがLA群の10例28.6%, 対照群の10例23.3%にあった。なお, 死亡したLA群の3例に抗血小板療法が施行され, 対照群で抗血

小板療法中に死亡したものはなかったが, 両者の頻度に差はなかった。登録時に凝集能が亢進していた例の死亡数は8例22.9%で, 対照群の3例7.0%より有意に多かった。

(5) LA群における凝集能亢進の有無別にみた予後

LA群における凝集能亢進群の死亡数 (年間死亡率) は8例14.1%で非亢進群の4例3.1%より有意に多かった (Table 4)。死因の内訳は肺炎が5例, 脳梗塞の再発が3例であった。特に, 脳梗塞の再発がLA群で有意に多かった。そこで, LAおよび凝集能亢進の有無別に全体の予後を検討したところ (Fig. 1), LA群を有する凝集能亢進例の予後は有意に悪く (log-rank検定 $\chi^2 = 11.075$, Df = 3, $p = 0.0113$), また, 亢進例のハザード比も4.0 (95%信頼区間1.6-9.8, $p = 0.0031$)と有意に高かった。

考 察

脳梗塞に随伴する高度の白質病変は, PET, SPECTなどの画像所見より白質の虚血性変化であることが示されている^{1,2)}。このうち高度白質病変を呈するBinswanger病はその終末像と考えられ, 病理組織学的所見から病変の本態がミエリンの機能不全と脱髄性変化であることが示され, 他方, 白質虚血の成り立ちには多数の要因が挙げられている^{3,4)}。なかでも, 脳実質内を穿通する細小動脈に血管腔の狭小化を伴う壁肥厚がみられた

Table 3 Prognosis of LA and control groups

| | LA group | Control group | p |
|---|--------------------|---------------------|---------|
| n | 35 | 43 | |
| Follow-up period (year) | 5.3±2.1 0.1–9.1 | 5.7±2.4 0.4–10.0 | 0.4415 |
| No. of death | 12 (34.3) | 7 (16.3) | 0.0575 |
| Annual mortality rate (%) | 6.5 | 2.9 | 0.0919 |
| Cause of death | | | |
| Pneumonia | 8 | 4 | 0.0912 |
| Recurrent stroke | 3 | 1 | 0.2340 |
| Myocardial infarction | 1 | 1 | 0.6993 |
| Lung cancer | 0 | 1 | 0.5513 |
| Cases with antiplatelet therapy | 10 (28.6) | 10 (23.3) | 0.3907 |
| No. of death (%) among cases with increased aggregability at registration | 8 (22.9) | 3 (7.0) | 0.0466* |

*p<0.05 (Student's t-test, chi-squared test, Cox proportional hazard model) (m±SD)
LA: leuko-araiosis

Table 4 Comparison of prognosis: In the LA group with and without increased platelet aggregability

| | LA group | Control group | p |
|----------------------------|----------|---------------|---------|
| n | 13 | 22 | |
| Age (year) | 79.2±4.5 | 76.5±7.3 | 0.2382 |
| Gender (men/women) | 2/11 | 10/12 | 0.0722 |
| Duration of illness (year) | 0.8±0.4 | 0.8±0.5 | 1.0000 |
| Follow-up period (year) | 4.4±2.4 | 5.8±1.7 | 0.0518 |
| No. of death | 8 | 4 | 0.0127* |
| Annual mortality rate (%) | 14.1 | 3.1 | 0.0058* |
| Cause of death | | | |
| Pneumonia | 5 (38.4) | 3 (13.8) | 0.1027 |
| Recurrent stroke | 3 (23.1) | 0 (0) | 0.0437* |
| Myocardial infarction | 0 (0) | 1 (4.6) | 0.6286 |

*p<0.05 (Student's t-test, chi-squared test, Cox proportional hazard model) (m±SD)
LA: leuko-araiosis

ことから、高血圧が一連の変化の主役を演じているとされる^{3,4)}。臨床的にも、高血圧、加齢が白質病変の危険因子と考えられ、疫学調査でも高血圧との関連が示されている¹³⁾。

また、高血圧以外の血管性危険因子、例えば、糖尿病や高脂血症なども白質病変に関連する因子として指摘され^{14,15)}、さらには、白質病変を循環障害として捉えれば、血管病変以外に灌流圧の変化や血液性状の変

化も関連していることが予想される。実際に、灌流圧の変化については白質病変例で平均動脈圧が低下していたこと⁶⁾、血液性状の変化については白質虚血の増悪時に凝固・線溶系の異常がみられたこと⁷⁾が指摘され、白質病変にはさまざまな病因や病態の存在が想定される。血小板機能に関しても脳循環中の血小板放出反応を活性化の指標として測定したところ、Binswanger病で血小板の活性化が動揺性に増加してみ

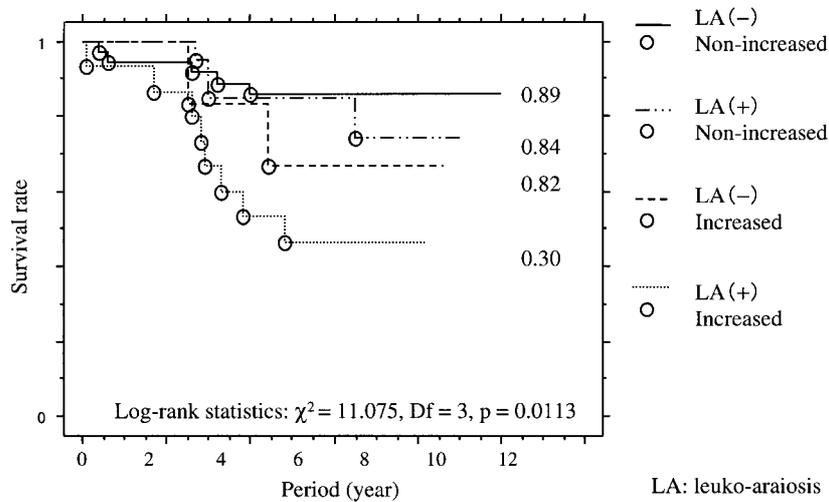


Figure 1 Kaplan-Meier survival curves of four groups classified by the presence of LA and increased platelet aggregability.

られているが⁹⁾, 血小板凝集能の面から白質虚血との関連を検討した報告は少ない⁹⁾。

血小板機能を放出反応と凝集能との関係から考えると, 両者は必ずしも同等の意味を有しているとは限らない。前者は血小板が活性化して二次凝集をすでに起こしてしまっているのに対して, 後者は血小板機能が亢進していても二次凝集に至るかどうかまではわからないからである。実際に, このような矛盾は脳卒中急性期にみられ, 血小板放出反応は増加するが, 血小板凝集能はむしろ低下するという報告もある¹⁶⁾。この点で, 血小板凝集能の亢進所見は, 検査時, 何らかの原因で血小板凝集能が亢進しているという事実と, この状態が続けばこれから血小板血栓が生じる可能性が高いという予測内容を意味する。

そこで, 高度白質病変例の血小板凝集能と予後との関連を明らかにする目的で, 脳梗塞例を対象として検討した。その結果, 高度白質病変例では血小板凝集能亢進例が多く, また, 凝集能が亢進しているものの生命予後は不良であったというものであった。

高度白質病変例で凝集能亢進例が多かった理由として, 頸動脈超音波所見で示された病変の広がりやを考慮に入れると, 本例では血管病変が広範であったためと考えられた。すなわち, 頸動脈病変は全身の動脈硬化性病変の一部分症とされ, 頸動脈に病変があれば全身に動脈硬化が進展していることを示す¹²⁾。動脈硬化は

血管内皮細胞の機能低下や傷害を伴い¹⁷⁾, 一般に, 血小板凝集能は内皮細胞機能によって調節されているため¹⁸⁾, 血管病変が広範であれば, 内皮細胞機能低下の総和として血小板凝集能が亢進することを意味している。Binswanger病における他臓器の動脈硬化所見でも, 高い頻度で硬化性病変が観察されている⁴⁾。本研究では超音波所見別にADP凝集能を比較したところ, 病変の程度による凝集能に差はみられなかったが, 頸動脈病変例での凝集能亢進所見が報告され¹⁹⁾, 高度白質病変例では動脈硬化性病変が全身に進展していることによって血小板凝集能が亢進している病態が考えられた。

このような間接的な白質病変と凝集能との関連に対して, 白質病変そのものが凝集能を亢進させている可能性は考えにくく, 一方, 凝集能亢進が白質病変を進展させる可能性については予後との関係をみていく必要がある。

そこで, 高度白質病変例の予後を調査した結果, 生存率曲線およびlog-rank検定で追跡調査期間中の死亡数が対照群より, 有意ではないものの, 多くなる傾向を示した。これをさらに血小板凝集能の亢進, 非亢進別にみると, 凝集能亢進を伴う高度白質病変例の予後が有意に悪いことが判明した。特に, 死因の内訳では肺炎が6例, 脳梗塞の再発が3例あり, 再発例が高度白質病変例で有意に多くみられた。肺炎の多くは誤嚥性肺炎と考えられ, とりわけ高齢者の肺炎は脳梗塞後の

仮性球麻痺による嚥下障害を基盤として合併しやすい²¹⁾。対照群でも肺炎がみられた成績から、白質病変と肺炎との関連は十分明らかでないが、少なくとも脳梗塞の初発や再発あるいは白質病変の増悪が凝集能亢進例での肺炎発症に関与した可能性がある。

一般に、高度白質病変を有するものでは脳卒中を合併することが多いため、高度白質病変は脳梗塞の予知因子と考えられている²²⁾。これに、さらに血小板凝集能の亢進を伴えば、より高い可能性で脳の循環障害が招来されるであろう。Binswanger病例で神経症状の増悪期に抗血栓療法による治療が奏効したとする報告もみられる²³⁾。したがって、凝集能亢進を示す高度白質病変例では脳梗塞の再発予防を含めた抗血小板療法の適応になることも期待される。本研究では観察期間中に抗血小板療法を施行されたものが各群の約1/4例にあり、死亡数には差がみられなかったが、症例数の問題もあり、抗血小板療法の有用性については今後の検討課題と考えられた。なお、その際には、白質病変例では微小出血が高率にみられることから²⁴⁾、出血性合併症に留意する必要がある。

本研究の限界

登録時、すでに全介助例が高度白質病変例に多かったことも予後に影響し得ることが考えられた。すなわち、ADLの低下したものでは生命予後が悪いとされるが^{20,22)}、本研究でみられたADLの低下は白質病変や梗塞巣に由来するものと考えられ、これらの病変と切り離して考えることは難しい。

血小板凝集能の再現性については加齢や薬物、基礎疾患などにより凝集能は影響され、一度の断面検査のみで判定できるかどうかは疑問の残るところではあるが、GCの型で再現性を検討したところ、良好な再現性を得ている²⁵⁾。

なお、高血圧、糖尿病のおのおのの判定にWHOの基準(1978年, 1985年)を用いたため、現在の基準を用いればその頻度はさらに高くなることが予想されるが、基準を変更することによる誤差を考慮して本研究では登録時の判定基準をそのまま採用した。

結 論

高度白質病変例でも血小板凝集能が亢進している場合には予後が悪く、肺炎や脳梗塞の再発で死亡した。

このような例では血管病変が進展している病態と同時に、脳病変や白質病変が凝集能の亢進によって増悪される可能性が示唆された。したがって、脳梗塞に随伴する高度白質病変例では血管病変とともに血小板凝集能を評価することが予後判定に役立ち、また、適切な抗血小板療法が脳病変の進展を予防する可能性がある。

文 献

- 1) Meguro K, Hatazawa J, Yamaguchi T et al: Cerebral circulation and oxygen metabolism associated with subclinical periventricular hyperintensity as shown by magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 1990, **28**: 378-383.
- 2) Yao H, Sadoshima S, Kuwabara Y et al: Cerebral blood flow and oxygen metabolism in patients with vascular dementia of the Binswanger type. *Stroke*, 1990, **21**: 1694-1699.
- 3) 岩本俊彦, 杉山 壮: Leuko-araiosisと血管性痴呆. 現代医療, 1996, **28**: 1217-1221.
- 4) Babikian V, Ropper AH: Binswanger's disease: a review. *Stroke*, 1987, **18**: 2-12.
- 5) 岩本俊彦, 久保秀樹, 金谷潔史: CT, MRI時代の脳卒中学: B. 脳血管障害各論: Binswanger型脳梗塞の概念, 病理, 成立機序と臨床. 日本臨床, 1993, **51**: 775-782.
- 6) 岩本俊彦, 羽田野展由, 高木 泰他: 脳主幹動脈病変に伴ってみられたBinswanger型梗塞: 特にBinswanger型梗塞の成り立ちについて. 脈管学, 1990, **30**: 469-472.
- 7) Tomimoto H, Akiguchi I, Wakita H et al: Coagulation activation in patients with Binswanger disease. *Arch Neurol*, 1999, **56**: 1104-1108.
- 8) Fujita S, Kawaguchi T: Association of platelet hyperaggregability with leukoaraiosis. *Acta Neurol Scand*, 2002, **105**: 445-449.
- 9) Iwamoto T, Kubo H, Takasaki M: Platelet activation in the cerebral circulation in different subtypes of ischemic stroke and Binswanger's disease. *Stroke*, 1995, **26**: 52-56.
- 10) Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H et al: Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology*, 1993, **43**: 1683-1689.
- 11) 岩本俊彦, 深谷修一, 杉山 壮他: 新しいパラメータを用いた血小板機能検査: 凝集能の加齢による影響と脳血栓症慢性期の変化. 東京医大誌, 1996, **54**: 644-650.
- 12) 岩本俊彦: 頸動脈疾患の無侵襲診断 いわゆる carotid familyとその頸動脈超音波所見. 脈管学, 2003, **43**: 293-296.
- 13) de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M et al: Hypertension

- and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*, 2002, **125**: 765–772.
- 14 Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML et al: Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*, 1994, **44**: 1246–1252.
- 15 Lechner H, Schmidt R, Bertha G et al: Nuclear magnetic resonance image white matter lesions and risk factors for stroke in normal individuals. *Stroke*, 1988, **19**: 263–265.
- 16 奥田文悟, 宇高不可思, 岡田方子他: 脳梗塞及び脳出血における血小板凝集能の変動. *日老医誌*, 1982, **19**: 571–576.
- 17 Nabel EG: Biology of the impaired endothelium. *Am J Cardiol*, 1991, **68**: 6c–8c.
- 18 Ruggeri ZM: Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *J Thromb Haemost*, 2003, **1**: 1335–1342.
- 19 深谷修一, 岩本俊彦, 金 京子他: 高齢者血栓性疾患慢性期における血小板機能とこれに影響する因子. *日老医誌*, 2000, **37**: 619–626.
- 20 岩本俊彦, 清水武志, 赤沢麻美他: 初発脳血栓の長期予後とMR画像 生命予後. *日老医誌*, 1999, **36**: 128–135.
- 21 岩本俊彦, 小浜純子, 黄川田雅之他: 予後からみた慢性期脳梗塞患者の嚥下機能評価と頭部CT所見. *日老医誌*, 2001, **38**: 651–658.
- 22 Miyao S, Takano A, Teramoto J et al: Leukoaraiosis in relation to prognosis for patients with lacunar infarction. *Stroke*, 1992, **23**: 1434–1438.
- 23 Tomimoto H, Akiguchi I, Ohtani R et al: Effects of an anti-thrombin drug in patients with subacute exacerbations of Binswanger disease. *Intern Med*, 2000, **39**: 966–969.
- 24 Kinoshita T, Okudera T, Tamura H et al: Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T2*-weighted MRI. *Stroke*, 2000, **31**: 1646–1650.
- 25 Kin K, Iwamoto T, Kanaya K et al: Platelet aggregation is significantly associated with cardiovascular mortality in elderly patients. *Geriatr Gerontol Int*, 2004, **4**: 206–214.

Platelet Function in Stroke Patients with Severe Leuko-araiosis and Its Implication

Toshihiko Iwamoto, Toshiki Nakai, Akihiro Kimura, and Kentaro Hirao

Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University Hospital, Tokyo, Japan

Key words: cerebral infarction, white matter, leuko-araiosis, platelet function, prognosis

Purpose: Although the etiology of leuko-araiosis has been studied especially in association with hypertension, the implication of platelet function in white matter ischemia remains uncertain. This study was conducted to clarify the link between platelet function and leuko-araiosis (LA). *Methods:* Thirty-five stroke patients with severe leuko-araiosis (LA group) were compared with 43 patients with lacunar stroke without LA on platelet aggregability and carotid ultrasonography, followed by evaluating their outcomes. Platelet aggregability, measured by using an aggregometer and ADP at four different concentrations as an agonist, was classified into three grades: suppressed, normal, and increased. On a basis of carotid ultrasonographic findings, plaques or stenosis were defined as carotid lesions. *Results:* Average age of the LA group was 77.4 years. There was no significant difference between the groups in background factors except for ADL status. Frequencies of increased platelet aggregability and bilateral carotid lesion were both significantly higher in the LA group. The average follow-up period in the LA group was 5.3 years, with 12 deaths from aspiration pneumonia (8 patients), relapse of stroke (3 patients), and myocardial infarction (1 patient). Annual mortality rate of the LA group with increased platelet aggregability (14.1%) was significantly higher than the one without increased platelet aggregability (3.1%), showing log-rank statistic 6.002 (Df = 1, p = 0.0143). *Conclusion:* Poor prognosis in the LA group with increased platelet aggregability suggests that the exacerbation of cerebral ischemia may have resulted in cerebral infarction or more severe white-matter ischemia, which was likely to induce disability in swallowing. Therefore, it seems that platelet function test helps to determine prognosis of stroke patients with severe LA.

(*J Jpn Coll Angiol*, 2005, **45**: 995–1001)