

当科における脳梗塞患者の病型分類による検討 —脳梗塞一次予防についての文献的考察を加えて—

徳光 直樹 佐古 和廣 相澤 希 白井和歌子

はじめに

脳卒中は脳神経外科の日常診療において非常に高い weight を占める疾患である。1960年代の本邦では欧米に比べ脳出血の死亡率が非常に高いと言われていたが、高血圧管理・治療が行き届き脳出血が減少し脳梗塞の占める率が上がってきている。また脳梗塞症例においてもかつてはラクナ梗塞が半数以上を占めていたのに対し、近年ではラクナ梗塞は減少しアテローム血栓性梗塞・心原性脳塞栓の増加傾向が認められる。

本稿では当院における脳梗塞患者について病型分類・既往歴・退院時転帰を検討し、脳梗塞予防について若干の文献的考察を加える

対象・方法

1999年～2001年の3年間に名寄市立総合病院脳神経外科に入院した急性期脳梗塞患者318例のうち、診療録・画像所見から既往歴の確認ができ病型判断が可能であった302例を対象とした。脳梗塞の病型分類は1990年に米国のNational Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) より報告されたClassification of Cerebrovascular Disease「(CVD-Ⅲ)⁸⁾をもとにラクナ梗塞・アテローム血栓性梗塞・心原性脳

塞栓および塞栓源不明の塞栓症に分類した(表1)。

ラクナ梗塞はCT・MRI等の画像所見で穿通枝領域に生じた長径15mm以内の梗塞であり、かつ脳血管造影・MRA所見で主幹動脈に閉塞あるいは有意な狭窄がないものである。アテローム血栓性梗塞は頭蓋内主幹動脈が動脈硬化性に狭窄・閉塞し生じたものであるが、これには発症機序の観点から血栓性(thrombotic)・塞栓性(embolic)・血行力学性(hemodynamic)の3つが含まれる。例えば頸部内頸動脈の粥状硬化性病変が原因となる塞栓性脳梗塞はartery-to-artery embolismとしてこの病型に含めて集計した。心原性脳塞栓は上記2病型を除外した後、Cerebral Embolism Task Force³⁾が示す診断ガイドライン(表2)に基づき分類した。さらに発症様式から脳塞栓症と考えられるが、心疾患あるいは頭蓋内主幹動脈病変に塞栓源となりうる所見を認めないものは塞栓源不明の塞栓症とした。

退院時転帰は日常生活動作(ADL)レベルにより、表3のごとくADL1～死亡までの6段階で評価した。

結 果

全入院患者数は1268例、脳卒中患者数は605例であった。その内訳は脳出血が205例(33.9%)、くも膜下出血82例(13.6%)で脳梗塞は318例で全体の52.6%を占めた(表4)。また全入院数に対する比でも脳梗塞は25.1%を占めていた。

表5はNINDS分類に基づき脳梗塞患者を病型別に分類したものである。ラクナ梗塞が117例(38.7%)、アテローム血栓性梗塞104例(34.4%)、心原性塞栓62例(20.5%)であった(図1)。

平均年齢はラクナ梗塞群70.7±10.2歳、アテローム血栓性梗塞群70.6±11.5歳、心原性塞栓群73.1±9.9歳で統計学的な有意差はなかったが、心原性塞栓の症例で年齢が高い傾向が認められた。

Key Words : ischemic stroke, cardiogenic embolism, atrial fibrillation, stroke prevention

Clinical Analysis of Acute Ischemic Stroke for Recent Three Years -Review of Primary Stroke Prevention-
Naoki Tokumitsu, Kazuhiro Sako, Shizuka Aizawa, Wakako Shirai,
Department of Neurosurgery, Nayoro City Hospital
名寄市立総合病院 脳神経外科

また既往歴について検討したところ、高血圧・糖尿病・高脂血症には3病型間で有意差は見られなかったが、心房細動・弁膜症の既往の有無には3病型間で有意差が認められた ($p < .0001$)。

表6は各病型の退院時ADLレベル別症例数を示したものである。ADL5と死亡を合わせた転帰不良例の割合はラクナ梗塞群で2.6%、アテローム血栓性梗塞群12.5%、心原性塞栓群35.5%であり

心原性塞栓で明らかに転帰不良例の率が高かった。これを度数ごとにプロットしSpearman順位相関により検定し回帰曲線を描画したものが図2であるが、ラクナ梗塞、アテローム血栓性、心原性塞栓の順に退院時ADLが不良であることが解る。またこの傾向には統計学的有意差が認められた ($p < .0001$)。

表1 NINDS脳血管障害分類Ⅲ

A	無症候性 (asymptomatic)
B	局所性脳機能障害 (focal brain dysfunction)
1	一過性脳虚血発作 (TIA)
2	脳卒中 (stroke)
1)	脳出血
2)	くも膜下出血 (SAH)
3)	脳動静脈奇形 (AVM) からの頭蓋内出血
4)	脳梗塞
a)	発症機序
(1)	血栓性
(2)	塞栓性
(3)	血行力学性
b)	臨床病型
(1)	アテローム血栓性
(2)	心原性塞栓
(3)	ラクナ梗塞
(4)	その他

以下省略

表2 心原性脳塞栓症診断のガイドライン

primary features
(a) 症候の突発完成
(b) 塞栓源としての心疾患の存在
(c) 複数の血管領域の大脳皮質・小脳の多発性梗塞
secondary features
(d) CT上の出血性梗塞
(e) 脳血管造影所見で動脈硬化がない
(f) 脳血管造影所見で閉塞血管がない
(g) 他臓器塞栓症の既往
(h) 心エコー・心血管造影等による心内血栓の検出

表3 転帰の評価基準

ADL1	ほとんど正常 (社会復帰可能)
ADL2	日常生活自力で可能 (一部社会復帰)
ADL3	日常生活可能だが介助要 (社会復帰不可)
ADL4	ねたきり状態
ADL5	植物状態
DEAD	死亡

退院時に判定

表4 脳卒中患者の内訳

年	全脳卒中	脳梗塞	脳出血	くも膜下出血
1999	182	91	67	24
2000	197	108	62	27
2001	226	119	76	31
合計	605	318 (52.6)	205 (33.9)	82 (13.6)

単位：人 (%)

表5 脳梗塞患者の病型分類と既往歴

	全症例	ラクナ梗塞	アテローム血栓性	心原性塞栓	塞栓源不明
症例数	302	117 (38.7)	104 (34.4) ※	62 (20.5)	19 (6.3)
平均年齢 (歳)	71.3 ± 10.6	70.7 ± 10.2	70.6 ± 11.5	73.1 ± 9.9	72.7 ± 9.2
男：女	170：132	64：53	70：34	28：34	8：11
既往歴					
Af・弁膜症	72 (23.8)	5 (4.3)	8 (7.7)	59 (95.2)	0
ペースメーカー	4 (1.3)	0	0	4 (6.5)	0
高血圧	122 (40.4)	57 (48.7)	36 (34.6)	23 (37.1)	6 (31.6)
糖尿病	52 (17.2)	23 (19.7)	18 (17.3)	8 (12.9)	3 (15.8)
高脂血症	19 (6.3)	8 (6.8)	9 (8.7)	2 (3.2)	0

単位：人 (%)

※アテローム血栓性梗塞には動脈源性塞栓症を含む

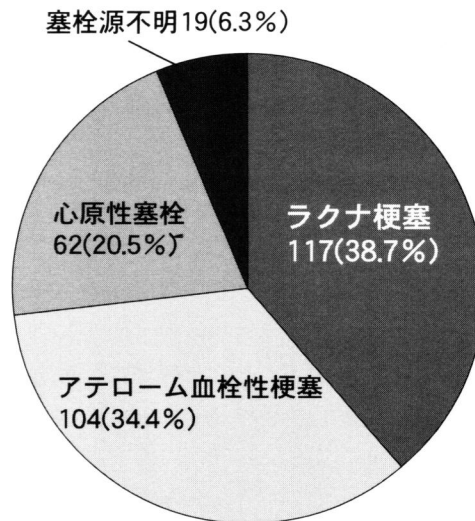


図1 脳梗塞患者の病型別比率

表6 病型分類別退院時転帰

	ADL1	ADL2	ADL3	ADL4	ADL5	DEAD	計
ラクナ梗塞	50 (42.7)	30 (25.6)	23 (19.7)	11 (9.4)	0	3 (2.6)	117
アテローム血栓性	28 (26.9)	23 (22.1)	17 (16.3)	23 (22.1)	4 (3.8)	9 (8.7)	104
心原性塞栓	8 (12.9)	13 (21.0)	11 (17.7)	8 (12.9)	7 (11.3)	15 (24.2)	62
計	86 (30.4)	66 (23.3)	51 (18.0)	42 (14.8)	11 (3.9)	27 (9.5)	283

単位：人 (%)

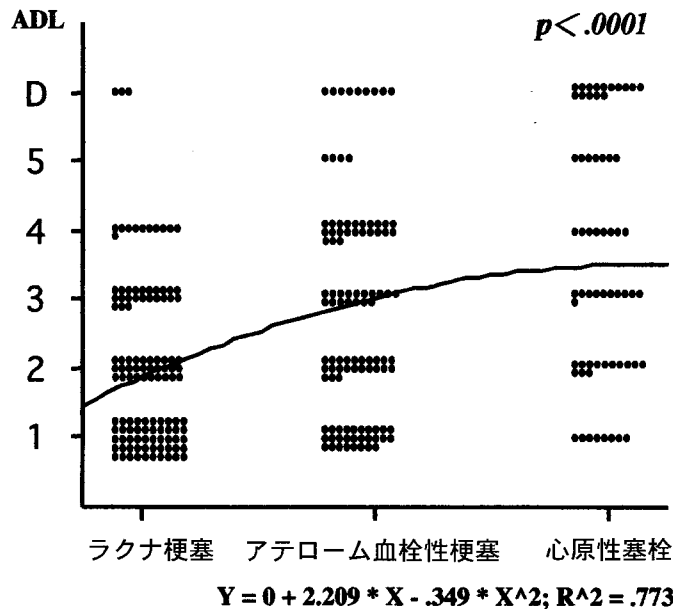


図2 病型分類と転帰の相関

考 察

脳卒中は人種によってその発生頻度・病型が異なる。かつて日本人は欧米人に比べて脳卒中死亡率が2倍以上かつ脳出血の占める比率が高いと言われていたが、高血圧の管理・治療の普及とともに脳出血は減少し現在では脳梗塞が全脳卒中の約2/3を占めると言われる。九州大学第二内科による福岡県久山町研究⁴⁾では、1988年～1996年の住民集団における発症率は全脳卒中のうち脳梗塞66.3%、脳出血20.3%であった。われわれのシリーズでは脳梗塞が全脳卒中の52.6%、脳出血が33.9%であり分布に幾分差が見られるが、これは単一施設・単一診療科の症例による検討であり地域住民全てをカバーした疫学調査と直接比較するには無理がある。つまり軽微な脳梗塞の症例が他院にて治療を受け、本シリーズにエントリーされていないため脳梗塞の占める比率を過小評価している可能性が示唆される。

従来日本ではラクナ梗塞が最も多く全脳梗塞の半数以上を占めると言われていたが、最近の報告では食生活をはじめとする生活様式の欧米化や人口の高齢化に伴いアテローム血栓性梗塞と心原性塞栓の増加が指摘されている。今回の結果と平成11年に全国156施設・16,922例を対象に施行された厚生省健康科学総合研究事業「脳梗塞急性期医療の実態調査に関する研究班」による全国調査¹⁰⁾の結果を比較してみると、年齢・性別は全国調査では平均年齢70.6 ± 11.5歳、男性61.3%：女性

38.7%であったのに対し本シリーズでは平均年齢71.3 ± 10.6歳、男性170例(56.3%)：女性132例(43.7%)であり分布に大きな違いはなかった。主要3臨床病型別に見てみると全国調査ではラクナ梗塞36.3%、アテローム血栓性梗塞31.1%、心原性塞栓20.4%であり本シリーズの結果と非常に似た病型分布を示していた。ラクナ梗塞は脳出血と同様に高血圧性細動脈病変が関与しているため、血圧管理の改善がその減少に寄与していると推測される。一方すでに指摘されているように、アテローム血栓性梗塞の増加は生活様式の欧米化に伴う糖尿病・高脂血症の増加による粥状硬化性大血管病変が、また心原性塞栓の増加は高齢者増加による心房細動の増加が関与していると考えられる。本シリーズにおいて他の危険因子(既往歴)は3病型間に有意な差を認めなかったが、心房細動・弁膜症を有する患者は有意に心原性塞栓群に多いという結果であった($p < .0001$)。Framingham Study⁹⁾によると弁膜疾患に伴う心房細動患者の脳塞栓発現率は対照群の17倍、非弁膜性心房細動(NVAF)でも5倍であり、NVAFの脳梗塞発症率は5%/年と言われている³⁾。さらにはNVAFの有病率は加齢とともに急峻に増加することが知られており65歳以上では5%、80歳以上では10%に達する⁵⁾。今後さらなる高齢化社会を迎えるにあたり、ますます心原性塞栓の占める割合が増加することが予想される。加えて患者の退院時転帰をみても、NVAF患者では大梗塞を生じやすく生命的・機能的予後が不良な傾向があり⁷⁾、

このことはわれわれのシリーズにおいても、心原性塞栓群が他の2病型群に比べ退院時ADLが統計学的に有意に不良であることで確認された(表6、図2)。したがって今後NVAFを含め心原性塞栓症への対策が重要な問題と考えられる。

過去に欧米で報告されたNVAFの脳梗塞発症一次予防に関する大規模研究により¹⁾⁵⁾、脳梗塞の年間発症率がアスピリンで21%減少、ワーファリンでは68%も減少することが知られている。実際当科においても脳梗塞再発予防(二次予防)としてアスピリン・チクロピジン⁶⁾は極めて頻用される薬剤であるが、ワーファリンに関しては出血性合併症に対する懸念や用量調節の煩雑さ、加えて本邦におけるNVAFを対象としたワーファリンの脳梗塞予防効果をみるprospective randomized study(SAKSES)の結果が出ていないため至適INR値が未確定である⁶⁾などの問題から、少なくとも一次予防薬として十分普及しているとは云えず、本シリーズでは全心房細動72例中ワーファリン服用者は3例(4.2%)にすぎなかった。当然ワーファリン服用者では脳梗塞発症が抑止されるため、この数字が同療法の普及度を評価するものではないが、Bungardらの報告²⁾では欧米においてですら、禁忌症のない心房細動患者でワーファリン療法を受けていたのは15~44%程度と低い数値であった。SAKSESの結果が待たれるが、今後NVAF症例に対する積極的なワーファリン療法の必要性が示唆された。

おわりに

過去3年間の当科における急性期脳梗塞症例を臨床病型別に分類し、危険因子(既往歴)・転帰について比較検討した。各病型で治療法・転帰が異なるため、発症時の的確な病型診断が重要となる。とりわけ心原性塞栓においては転帰不良となる率が高く、再発予防のみならず一次予防療法の有効性の確立と早期普及が望まれる。

文 献

- 1) Atrial Fibrillation Investigators: Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation : analysis of pooled data from five randomized clinical trials. Arch Intern Med 154 : 1949-1957, 1994
- 2) Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, et al : Why do patients with atrial fibrillation not receive warfarin ? Arch Intern Med 160 : 41-46, 2000
- 3) Cerebral Embolism Task Force : Cardiogenic brain embolism. Arch Neurol 43 : 71-86, 1986
- 4) 藤島正敏: 脳血管障害の疫学-国際比較-. 東儀英夫 編集: 別冊・医学のあゆみ, 脳血管障害-臨床と研究の最前線, 医歯薬出版株式会社, 東京, p7-11, 2001
- 5) Hart RG, Sherman DG, Easton JD, et al : Prevention of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Neurology 51 : 674-681, 1998
- 6) 中島一夫, 林 由紀子: 非弁膜症性心房細動例を対象としたワルファリンによる脳梗塞発症一次予防- INR の差異による検討-. 脳卒中 23 : 188-194, 2001
- 7) 内山真一郎: 抗血栓療法による脳梗塞再発予防. 脳血管障害の抗血栓療法. 神経治療 17 : 119-130, 2000
- 8) Whisnant JP, et al : Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke : classification of cerebrovascular diseases III. Stroke 21 : 637-676, 1990
- 9) Wolf PA, et al : Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke : The Framingham Study. Neurology 28 : 973-977, 1978
- 10) 山口武典: 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究:平成12年度厚生科学総合研究事業研究報告書, 国立循環器病センター, 大阪:p4-58, 2001