

<原 著>

急性期脳梗塞患者の退院時転帰

—当院の1219例における検討—

名古屋第二赤十字病院 神経内科¹⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科²⁾
 千田 譲¹⁾ 現²⁾ 荒木 周¹⁾ 眞野智生¹⁾ 藤岡祐介¹⁾ 辻本昌史¹⁾ 橋詰 淳¹⁾
 安井敬三¹⁾ 長谷川康博¹⁾ 柳 務¹⁾ 祖父江 元²⁾

Outcome of inpatients with acute cerebral infarction
 admitted to Nagoya Daini Red-Cross Hospital

Jo Senda, M.D.^{1) 2)}, Amane Araki, M.D.¹⁾, Tomoo Mano, M.D.¹⁾, Yusuke Fujioka, M.D.¹⁾,
 Masashi Tsujimoto, M.D.¹⁾, Atsushi Hashizume, M.D.¹⁾, Keizo Yasui, M.D.¹⁾,
 Yasuhiro Hasegawa, M.D.¹⁾, Tsutomu Yanagi, M.D.¹⁾, Gen Sobue, M.D.²⁾

Department of Neurology, Nagoya Daini Red-Cross Hospital¹⁾
 Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Nagoya University²⁾

Key words : 脳梗塞, 病型, 転帰

【目的】名古屋第二赤十字病院神経内科に入院した急性期脳梗塞患者の退院時転帰について、転帰に関連する種々の要因から検討した。

【対象・方法】2002年1月1日から2004年12月31日まで入院した急性期脳梗塞患者1219例(男性749例・女性470例・年齢 72.0 ± 12.3 (平均 \pm SD)歳)において、(1)病型、(2)入院時の重症度(NIHSS)、(3)発症から受診までの時間、(4)発症時の年齢、(5)死亡の原因、と転帰(当院退院時 mRS) の関係を検討した。

【結果】全体の転帰は、mRS 0 : 224例(18.4%)、mRS 1 : 398例(32.6%)、mRS 2 : 109例(8.9%)、mRS 3 : 102例(8.4%)、mRS 4 : 218例(17.9%)、mRS 5 : 114例(9.4%)、mRS 6 : 54例(4.4%)であった。病型分類別と転帰の関連については、ラクナ梗塞群で転帰良好であった。一方、心原性塞栓は転帰不良の傾向にあった。死亡54例(年齢 78.5 ± 12.0 (平均 \pm SD)歳)中34例(63.0%)が心原性塞栓であった。死亡原因としては、直接脳梗塞死が28例、脳梗塞に関連した感染症死14例の他、循環器疾患5例、悪性腫瘍死4例があった。入院時重症度別の転帰は NIHSS 5点

以下の軽症群899例(73.8%)のうち、発症後3時間以内で来院した群(164例)では発症後3時間以降に来院した群(735例)よりも有意に軽快した($p=0.028$)。NIHSS 6~20点の中症群260例(32.6%)では mRS 0 : 5例があり緊急血栓溶解療法著効例が存在したが、NIHSS 21点以上の重症群60例(4.9%)と共に来院時間による転帰改善の有意差は認めなかった。年齢と転帰の関係では、高齢者ほど転帰が悪化する傾向にあった。特に90歳以上群(45例)では35例(77.7%)で退院時 mRS 4 以上の後遺症が残存する結果であった。

【結論】(1)受診までの時間と転帰の関係では、軽症例では発症3時間以内来院群の転帰は発症3時間以降来院群に比べ良好であった。中症例では血栓溶解療法により著しく改善する例がみられたが、中症例・重症例共に来院時間による転帰改善の有意差は認めなかった。(2)死亡例は入院時重症度の高い、高齢の心原性脳塞栓に多く、死亡原因として直接脳梗塞死の他に感染症・腫瘍等の間接原因が認められた。

はじめに

現在、我が国では高齢化の進行により脳卒中、特に虚血性脳卒中である脳梗塞の増加が著しい¹⁾。かつては脳梗塞急性期に対する診断・治療法が限られていたが、近年画像診断法が進歩し、特にMRI拡散強調像、灌流画像等が出現し、抗凝固・血栓療法や脳保護剤といった新たな治療薬が使用できるようになった。さらに2005年10月には組織プラスミノゲンアクチベーター(t-PA:一般名アルテプラゼ)²⁾が認可された。脳卒中をbrain-attackととらえ発症後できる限り早期から治療を開始する必要がある。このため脳梗塞急性期治療にはいつでも即座に対応する必要がある、専門化・センター化された医療機関での対応が必須である。

当院は従来より名古屋市東部の地域完結型急性期病院・3次救命救急病院として機能してきたが、2001年夏に新救命救急センター・脳卒中センターを稼動開始した。その大きな特徴としては、24時間MRI検査・脳血管造影検査を可能とし、脳卒中や脳炎等の急性期疾患に対応すべく常時神経内科医が当直する体制としたことであり、これにより急性期脳梗塞に対し即時に病型診断・治療が可能となった。そこで名古屋第二赤十字病院(以下名二日赤)救命救急センター・脳卒中センター開設後における当院脳梗塞入院患者の退院時転帰等について検討した。

対 象

本研究では2002年1月1日から2004年12月31日までの3年間に当院神経内科に入院した患者のうち、脳梗塞連続1219例(男性749例・女性470例、発症時年齢 72.0 ± 12.3 (平均 \pm SD)歳(24歳~101歳)、在院日数 24.8 ± 15.9 (平均 \pm SD)日)を対象とした。

方 法

脳梗塞症例を以下の5点で分類した。

(1)病型分類については、NINDS-III³⁾の分類に加え、Branch Atheromatous Disease(BAD)⁴⁾、動脈原性塞栓(Artery to Artery embolization)⁵⁾、

血管解離、血管炎を追加し細分類化した。また、心原性塞栓か動脈原性塞栓か確定診断できない症例が存在し、それらは塞栓源未確定の塞栓(未確定塞栓)とした。脳梗塞病型分類の確定については、入院時ならびに発症1週間以内に行った頭部MRI・MRA、心エコー、頸動脈エコー、また症例に応じて脳血流SPECT、経食道エコーや脳血管造影の結果に基づいて、退院時までの全経過を加味して行った。各病型別の基準は、ラクナ梗塞:Fisher⁶⁾の定義に基づきMRIで大きさが15mm以下の大脳深部や基底核・脳幹部の脳梗塞、アテローム血栓性梗塞:MRIで大きさが15mmを超え皮質枝粥状動脈硬化病変に基づいた、もしくは複数の穿通枝に跨る粥状動脈硬化病変によって発症した脳梗塞、BAD:Caplan⁴⁾の定義に基づきMRI画像上レンズ核線条体動脈領域または脳幹部に生じた穿通枝動脈の根幹部の閉塞により生じた脳梗塞、動脈原性塞栓:近位部血管の動脈硬化病変を塞栓源として生じた脳塞栓、心原性塞栓:心房細動等の心疾患により心臓内に形成された血栓による脳塞栓、動脈解離:近位部血管の動脈解離が原因で生じた脳梗塞、血管炎:抗好中球細胞質抗体(ANCA:anti-neutrophil cytoplasmic antibody)陽性の血管炎による脳梗塞、とした。

(2)入院時の重症度について、NIH Stroke Scale(以下NIHSS)⁷⁾で評価し、NIHSS5点以下の軽症群、6~20点の中症群、21点以上の重症群、の3群に分類した。

(3)発症から来院までの時間について、3時間未満、3時間以上24時間未満、24時間以上、の3群に分類した。

(4)年齢について、50歳以下、50~80各歳台、90歳以上、の6群に分類した。

以上の(1)~(4)の各項目について、当院退院時の転帰についてmodified Rankin Scale(以下mRS)⁸⁾を用い、統計学的に検討した。

(5)死亡例(mRS6)については、その死亡原因を調査した。

解析方法として、2群の比較検定にはMann-Whitney U検定を、多群の比較検定にはKruskal-Wallis検定を、それぞれ用い、 $p < 0.05$

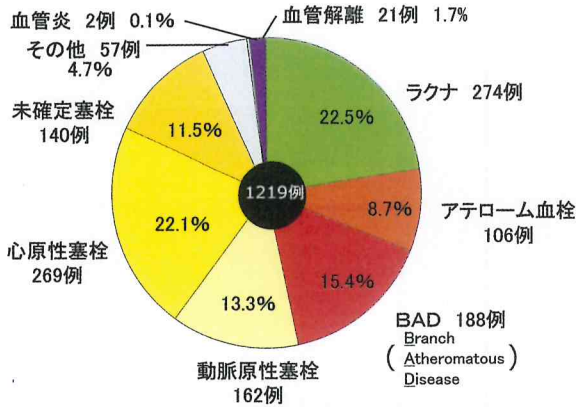


図1 当院における脳梗塞病型分類

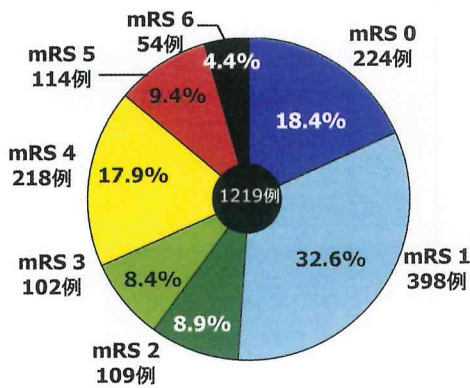


図2 急性期脳梗塞患者の退院時mRS

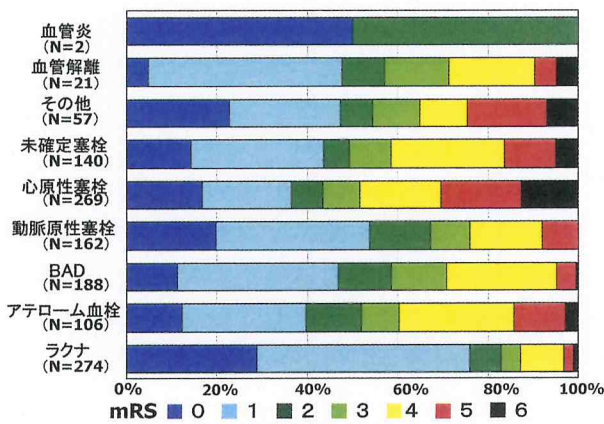


図3 病型分類別と退院時mRS

以下を有意とした。統計ソフトウェアはSPSS 11.0を使用した。

結 果

(1)病型分類 (図1)。ラクナ梗塞：274例 (22.5%)，アテローム血栓性梗塞：106例 (8.7%)，BAD：188例 (15.4%)，動脈原性塞栓：162例 (13.3%)，心原性塞栓：269例 (22.1%)，

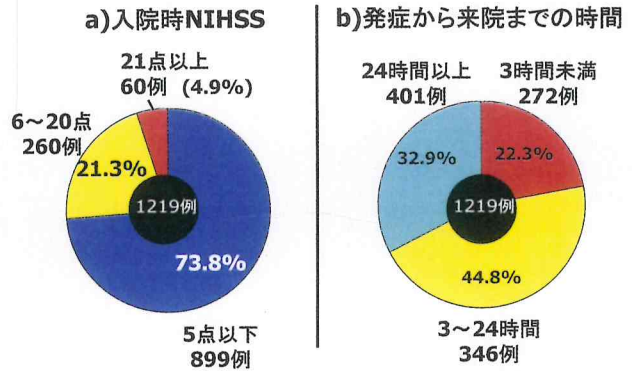
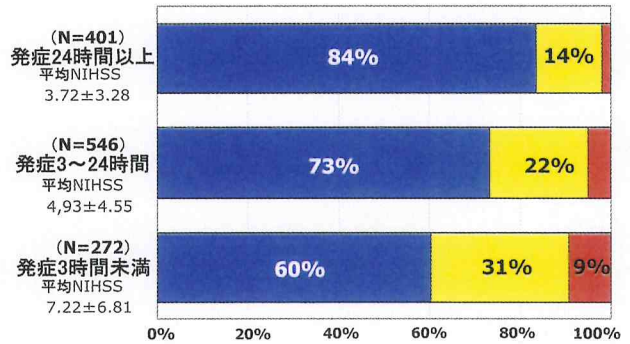


図4 a)入院時NIHSS b)発症から来院までの時間



NIHSS ■ =5点以下 ■ =6点以上20点以下 ■ =21点以上

図5 発症から来院までの時間と入院時NIHSS

未確定塞栓：140例 (11.5%)，血管解離：21例 (1.7%)，血管炎：2例 (0.1%)，その他の原因：57例 (4.7%)であった。全体の転帰は mRS 0：224例 (18.4%)，mRS 1：398例 (32.6%)，mRS 2：109例 (8.9%)，mRS 3：102例 (8.4%)，mRS 4：218例 (17.9%)，mRS 5：114例 (9.4%)，mRS 6：54例 (4.4%)であった (図2)。病型分類別と転帰の関連については，ラクナ梗塞群で転帰良好であった。一方，心原性塞栓は転帰不良の傾向にあった。特に心原性塞栓では269例中34例 (12.6%)が当院入院中の急性期に死亡していた (図3)。

(2)入院時の重症度および発症から来院までの時間 (図4 a) b))。発症から来院までの時間のうち3時間未満が22%であった。また，重症例ほど有意に発症後早期に来院する ($p < 0.001$) ため (図5)，入院時の重症度を軽症 (NIHSS 5点以下)・中症 (NIHSS 6点~20点)・重症 (NIHSS 21点以上) の3群に分類したうえで，重症度別における発症から来院までの時間と転帰につい

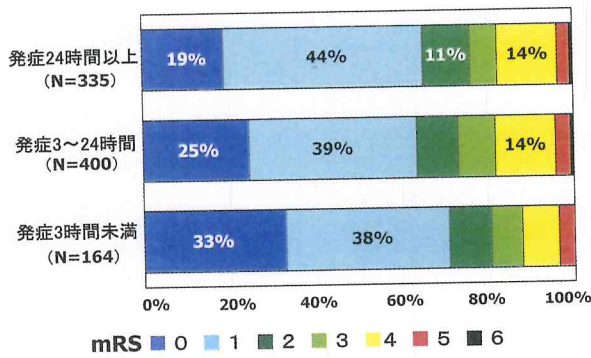


図6 発症から来院までの時間と退院時mRS
来院時NIHSS 5点以下の軽症群 (N=899)

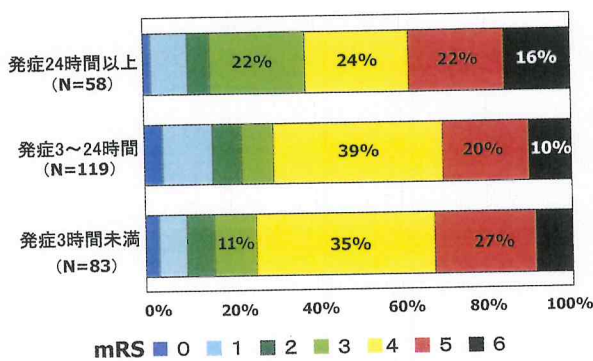


図7 発症から来院までの時間と退院時mRS
来院時NIHSS 6点以上20点以下の中症群 (N=260)

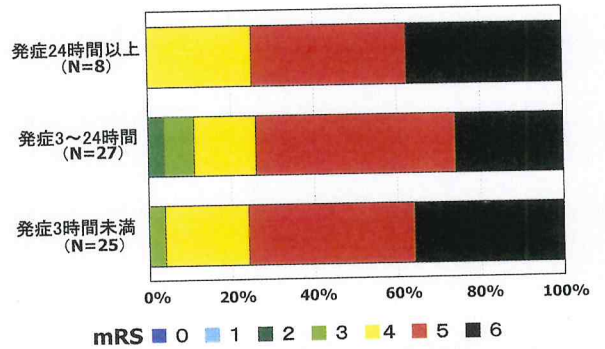


図8 発症から来院までの時間と退院時mRS
来院時NIHSS 21点以上の重症群 (N=60)

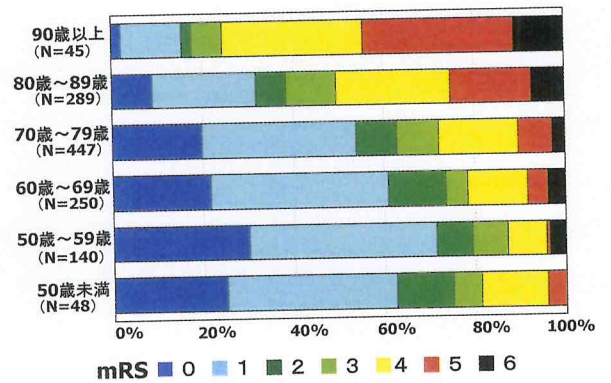


図9 年齢と退院時mRS

て検討した。軽症群899例(全体の73.8%)のうち発症後3時間以内で来院した群(164例)では発症後3時間以降に来院した群(735例)よりも有意に転帰が改善した($p=0.028$) (図6)。中症群260例(全体の21.3%)では、mRS 0:5例があり緊急血栓溶解療法著効例(4例)が存在したが、発症から来院までの時間による転帰改善の有意差は認めなかった($p=0.32$) (図7)。同様に重症群60例(全体の4.9%)でも、発症から来院までの時間による転帰改善の有意差は認めなかった($p=0.50$) (図8)。

(3)年齢別。50歳以下48例(3.9%)、50歳台140例(11.5%)、60歳台250例(20.5%)、70歳台447例(36.6%)、80歳台289例(23.8%)、90歳以上45例(3.7%)の各群に分類し転帰を検討した(図9)。若年者では、脳梗塞病型のうち、血管解離(7例)や、弁膜症等に伴う心原性塞栓(7例)といった若年性脳梗塞の特殊要因があり転帰が不良であるものが存在するが、全体の傾向として加齢と共に転帰が不良となる傾向が

認められた。特に90歳以上群(45例)では77.7%(35例)がmRS 4~6の重度の後遺症残存もしくは死亡転帰の結果であった。

(4)死亡(mRS 6)54例(全体の4.4%)の検討(男性27例、女性27例、年齢 78.5 ± 11.0 (平均 \pm SD)歳<50歳~95歳)。28例(全体の2.8%)が脳梗塞が直接死因であった。次いで肺炎(10例)等の感染症による死亡(14例)が多く、また腫瘍等の脳梗塞とは直接関連しない原因での死亡例も存在した(表1)。

考 察

病型別にみた転帰では、既報告⁹⁻¹¹⁾と同様にラクナ梗塞群が最も良好であった。これに対して心原性塞栓群では転帰は不良であった。当院では毎日神経内科医が当直しており、最大の利点として、超早期から脳梗塞病型別診断を行い、検査・治療を実施できることがある¹²⁾。我々は動脈原性塞栓やBADといった広義のアテローム血栓性カテゴリーのなかでも、特に症状が変

表1 死亡例(54例)の検討

(男性27例/女性27例 平均年齢 78.5±11.0歳(50~95歳))

病型

心原性塞栓	未確定塞栓	その他	ラクナ	アテローム血栓	BAD	血管解離	血管炎
34例	7例	4例	3例	3例	1例	1例	1例

直接死亡原因

直接脳梗塞死	感染死	循環器疾患	その他
28例(脳梗塞総数の2.3%)	14例	5例	7例
内頸動脈閉塞 18	肺炎 10	心室細動 2	肺がん 2
脳幹動脈閉塞 5	肺炎 2	心不全 2	胃がん 1
脳梗塞後出血 3	腸炎 1	心筋梗塞 1	呼吸不全 1
脳幹梗塞 2	下腿壊死 1		腸管動脈塞栓 1
			別部位の脳出血 1
			白血病 1

動・悪化しやすい進行性脳梗塞の頻度が高い病型の脳梗塞についても、出来る限り早期から対応することが必要であると考えている。このためNINDS-IIIの分類から更に細分化した病型分類を行ったうえで治療に当たっているが、細分化した病型に基づいて転帰等が検討された報告は稀である。最近では、特に我が国の生活の変化・高齢化により¹³⁾、脳梗塞病型別の割合において、ラクナ梗塞の減少、アテローム血栓性梗塞・心原性塞栓の増加が示されている¹⁾。特に本研究では広義のアテローム血栓性カテゴリの中でも、動脈原性塞栓やBADといったタイプが多いことが明らかにされた。また、我々の方針として、一部のラクナ梗塞や入院時軽症のアテローム血栓性梗塞でも、その性質上進行性脳梗塞を起こす可能性が高いと考えられるものについては、症状の悪化を防ぐために積極的に抗トロンビン薬であるアルガトロバン¹⁴⁾と脳保護薬であるエダラボン¹⁵⁾の併用治療を行っている。これら脳梗塞治療薬の使用と予後の関係についての報告も少なく、現在EAST study (Edaravone and Argatroban Stroke Therapy for acute ischemic stroke)をはじめとする各種治験が行われている状況である。今後更なる症例の蓄積と治療に関する検討が必要と考えられる。

発症から来院までの時間と転帰の関係については、3時間未満が22.3%であり、これは既報告¹⁶⁻¹⁹⁾と比較し低い割合であった。その中でも、軽症群での発症3時間未満来院群の転帰は

発症3時間以降来院群に比べ有意に良好であったことは、t-PAが認可される以前の我が国での治療下においても、発症後早期に脳卒中専門医療機関を受診することで転帰が改善されることを示した点では極めて重要と考えられる。発症時中症以上の症例でも早期に来院することで予後が改善されるが²⁰⁾、今回発症時中症群および重症群での、発症から来院までの時間による転帰の有意差は認められなかった。今後本格的なt-PAの使用により、J-ACT等の結果²⁾から見ても、特に発症時中症の神経症状を有した脳梗塞症例での大幅な予後の改善が期待されることから、より早期の医療機関受診と適切な治療が必要である。

年齢別の転帰では、既報告^{11, 21)}と同様に高齢者になるほど転帰が不良となる傾向を認めた。特に90歳以上での転帰不良は高率であった。この年齢者層ではt-PA等の血栓溶解療法からは基本的に除外となりうる群であるが、この点も含めた治療ガイドライン等における再検討が必要と考える。超高齢者層の脳虚血疾患患者は我が国の急速な高齢化に伴い更に増加することが予想され、再発予防・介護の面からも特別な対応が必要と考える。

死亡例の検討では、死亡は入院時重症度の高い、高齢の心原性脳塞栓症例に多く認めた。死因としては、直接脳梗塞死(28例)を第一に、次いで感染症死(14例)が多く、腫瘍死(7例)等の間接的原因も少なくなかった。腫瘍死については、脳梗塞の発症を契機に発見される例が存在した。わが国の急性期脳梗塞の死亡率は約7%^{19, 22)}であり、腫瘍による死亡例を含めても本施設での急性期死亡率は低いものと考えられる。

本研究では、当院での新救命救急センター・脳卒中センター稼動以前の正確な脳梗塞データが無いため、Stroke Care Unit (SCU) 開設に伴う治療・予後成績の変化^{23, 24)}や、同時期に発売された脳保護薬エダラボン¹⁵⁾の使用開始による変化といった予後に影響を与えるとされる要因からの比較検討をすることはできなかった。また、今回予後の転帰としては、急性期退院時のmRSのみの検討であったが、最近は特に回復期

リハビリテーションの分野では Barthel Index²⁵⁾ や FIM (Functional Independence Measure)²⁶⁾ といった, より日常の生活動作に則した評価を行うようになっており²⁷⁾, 今後急性期脳梗塞後の予後評価指標としても必要になるものと考ええる。

以上, 1219例に及ぶ多数の脳梗塞症例を, 神経内科医当直体制をもとに, 全例来院時より神経内科医が直接初期診療に当たり, かつ病型分類を細分類化したうえで治療を開始し, 経過観察し, 転帰を検討できた報告は稀であり, 脳梗塞治療について貴重な基本資料の一つになるものと考ええる。

謝辞: 本研究に際し期間中神経内科スタッフとして御尽力いただいた, 安藤哲朗先生 (安城更生病院神経内科部長), 白水重尚先生 (白水クリニック院長), 安藤嘉朗先生 (名古屋第一赤十字病院放射線科), 熱田直樹先生, 坂野晴彦先生, 鈴木啓介先生, 両角佐織先生, 須賀徳明先生, 富田 稔先生 (以上名古屋大学神経内科), 並びに名二日赤救命救急センター・脳卒中センターに関わった全てのスタッフに感謝する。

参考文献

- 1) 小林祥泰編集: 脳卒中データバンク 2005. 中山書店. 46-47, 2005.
- 2) 峰松一夫, 山口武典, 他: 発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対するGMK-527(アルテプラゼ) 静注療法臨床試験の結果. 脳卒中 26: 603-606, 2004.
- 3) National Institute of Neurological Disorders and Stroke: Classification of cerebrovascular disease III. Stroke 21: 637-676, 1990.
- 4) Caplan LR: Intracranial branch atheromatous disease. Neurology 39: 1246-1250, 1989.
- 5) Caplan LR, Amarenco P, et al: Embolism from vertebral artery origin occlusive disease. Stroke 42: 1505-1512, 1992.
- 6) Fisher CM: Lacunar infarcts: a review. Neurology 32: 871-876. 1982.
- 7) Brott T, Adams Jr HP, et al: Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. Stroke 20: 864-870, 1989.
- 8) van Swieten JC, Koudstaal PJ, et al: Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. Stroke 19: 604-607, 1988.
- 9) Kaarisalo MM, Immonen-Raiha P, et al: Atrial fibrillation and stroke: mortality and causes of death after the first ischemic stroke. Stroke 28: 311-315, 1997.
- 10) Petty GW, Brown RD, et al: Ischemic stroke subtypes: a population-based study of functional outcome, survival and recurrence. Stroke 31: 1062-1068, 2000.
- 11) 木村和美, 数井誠司, 他: 発症3時間以内に受診した脳梗塞の入院時NIHSSスコアと退院時転帰 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究グループ (J-MUSIC). 脳卒中 25: 312-321, 2003.
- 12) 安藤哲朗, 安井敬三, 他: 脳梗塞急性期の拡散強調画像MRI24時間救急対応の経験から. 神経内科 59: 580-585, 2003.
- 13) 国民衛生の動向. 厚生統計協会, 453. 2000.
- 14) 福内靖男, 東儀英夫, 他: 脳血栓症急性期に於ける argatroban の効果—sodium ozagrel との比較臨床試験—. 神経治療 18: 273-282, 2001.
- 15) Edaravone Acute Infarction Study Group: effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters. Cerebrovasc Dis 15: 222-229, 2003.
- 16) Alberts MJ, Perry A, et al: Effects of public and professional education on reducing the delay in presentation and referral of stroke patients. Stroke 23: 352-356. 1992.
- 17) 星野晴彦, 高木 誠, 他: 脳血管障害における急性期初期治療開始に要する時間の検討. 脳卒中 20: 480-487, 1998.
- 18) 井口保之, 伊藤保彦, 他: 脳梗塞発症から来院までの経過時間に関する検討. 神経内科 52: 228-230, 2000.
- 19) 山口武典: 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 平成12年度厚生科学研究費補助金によ

- る健康科学総合研究時期研究報告書, 2001.
- 20) Silvestrelli G, Parnetti L, et al: Early admission to stroke unit influences clinical outcome. *Eur J Neurol* 13: 250-255, 2006.
 - 21) Nakayama H, Jorgensen HS, et al: The influence of age on stroke outcome. *Stroke* 25: 808-813, 1994.
 - 22) 山口武典: わが国の脳卒中診療の現状と21世紀の展望. *脳卒中* 23: 261-268, 2001.
 - 23) Ronning OM, Gludvog B: Stroke unit versus general ward I: twelve and eighteen month survival. a randomized controlled trial. *Stroke* 29: 58-62, 1998.
 - 24) Ronning OM, Gludvog B: Stroke unit versus general ward II: neurological deficits and activities of daily living. a quasi-randomized controlled trial. *Stroke* 29: 586-590, 1998.
 - 25) Mahoney FI, Barthel DW: Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 14: 61-65, 1965.
 - 26) Granger CV, Cotter AC, et al: Functional assessment scales: a study of persons after stroke. *Arch Phys Med Rehabil* 74: 133-138, 1993.
 - 27) 西村尚志: 学会評価基準委員会でのADL評価法の検討. *リハビリテーション医学* 32: 347-350, 1995.

Outcome of inpatients with acute cerebral infarction admitted to Nagoya Daini Red-Cross Hospital

[Purpose] The prognosis of patients with acute ischemic stroke admitted to Nagoya Daini Red-Cross Hospital was analyzed from some factors to effect.

[Objects/Methods] This research reviewed correlations between (1) stroke subtypes, (2) severity on admission (NIHSS score), (3) time from stroke onset to admission, (4) age, (5) cause of death, and prognosis (at discharge, mRS) in 1219 patients with acute stage ischemic stroke (749 males/470 females/age 72.0±12.3

years (mean±SD)) hospitalized from January 1st, 2002 to December 31th, 2004.

[Results] The overall prognosis was that mRS0: n=224, mRS1: n=398, mRS2: n=109, mRS3: n=102, mRS4: n=218, mRS5: n=114, mRS6: n=54. In the death 54 patients (age 78.5±12.0 years (mean±SD)), 34 patients died from cardiogenic embolism, and 28 patients were caused by ischemic stroke directly, 5 patients by cardiovascular disease, 4 patients by malignant tumor and 14 patients by infectious disease.

As for the prognosis according to severity, in the mild severity group with NIHSS score of 0 ~ 5 (n=899), the patients who came to the hospital within 3 hours after the onset (n=164) improved more significantly than the patients after 3 hours later in hospitalization (n=216) (p=0.028). The moderate severity group of patients with NIHSS score of 5 ~ 20 (n=260) included 5 patients with mRS0 by successful emergency thrombolytic therapy, but had no significant difference between hospital visiting time and prognosis as well as in the severe group of patients with NIHSS score over 21 (n=54). The elder-aged patients tended to worsen prognosis, especially the patients over 90 years old (n=45) had high rate (78%) of severity for the sequela of mRS4 and over at discharge.

[Conclusion] (1) From the point of prognosis and time from onset to admission, mild severity patients improved by coming to hospital within 3 hours rather than over 3 hours, but there was no significant difference between prognosis and time from onset to admission in the patients with moderate and high severity, while some cases improved remarkably by thrombolytic therapy. (2) The death cases had mainly high severity on admission and were caused by cardiogenic embolism. They also died from indirect other causes such as infectious diseases and tumors.