

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

脳卒中 (2008.05) 30巻3号:484～489.

北海道北部における脳出血の実態調査
—道北脳卒中共同研究4年間のデータより—

佐古和廣, 白井和歌子, 徳光直樹, 相沢 希

北海道北部における脳出血の実態調査 —道北脳卒中共同研究4年間のデータより—

佐古 和廣 白井和歌子 徳光 直樹 相沢 希

要旨：脳卒中の実態調査を行い，脳出血の発症率，危険因子の有病率等を検討した。対象は02年7月より06年6月までに道北脳卒中共同研究に登録された脳卒中患者1,046名中の脳出血患者271名。結果は，平均年齢は70.3±11.7歳，男女比は154/117，入院時平均NIHSSは11.8±8.1，3カ月死亡率は19.2%，3カ月の自立率（mRS：≤2）は32.5%であった。高血圧の既往は72.3%で，未治療が13.7%であった。MRI（T2*）で67.5%に出血部以外に微小出血を認めた。47例（17%）では抗血小板薬を服用しており，死亡率では，服用群，非服用群で有意差を認めなかったが，3カ月の自立率では，服用群19.1%に対し非服用群37.3%と，服用群が有意に転帰不良であった。北海道北部では脳出血が未だ高い比率を示し，高血圧のコントロール不良と未治療が30%を占めていることより，住民への啓蒙に加え医師への厳格な血圧管理の重要性の喚起も必要と考えられた。

Key words : intracerebral hemorrhage, epidemiology, microbleeds, antiplatelet, blood pressure

(脳卒中 30:484—489, 2008)

はじめに

脳出血は医学の進歩にかかわらず，未だ重篤な疾患である。脳出血の死亡率，神経脱落症状遺残率は他の脳卒中に比較して高く，その有効な治療法もない^{1)~3)}。しかし，本邦では高血圧の管理が良くなりその発症率は減少していると考えられているが，地域によっては必ずしも減少しているとは言えない。北海道北部（以下，道北）の住民対象の研究から脳出血の実態について報告する。

対象・方法

今回の研究対象は，2002年7月1日から2006年6月30日に道北脳卒中共同研究に登録された1,046名のうち脳出血（脳動静脈奇形によるものは除く）271名である。道北脳卒中共同研究は2002年に名寄市立総合病院の医療圏の道北の13市町村15医療機関が参加

し，脳卒中の発症率，病型分類，転帰，危険因子有病率等の疫学調査を主な目的とした臨床研究組織である。2005年の国勢調査による対象地域の人口は99,819人で，40歳以上は54,987人（55.1%）であった。

全例MRIあるいはCTによる画像診断を行い，病型分類は米国NINDS分類第III版に基づき⁴⁾，脳梗塞，脳出血，くも膜下出血に分類した。一過性脳虚血発作は，画像上責任病巣が認められても一過性脳虚血に分類した。来院時重症度は，NIHSSスコアで，転帰は死亡率，modified Rankin Scale (mRS)で評価した。血腫量は長径×短径×スライス厚/2の簡便法で測定した⁵⁾。24時間後の血腫増大は，Brottら⁶⁾の定義に従い33%以上増加とした。推計学的検討は， χ^2 二乗とt-testを用いた。

結 果

1) 脳出血発症率

2002年7月1日から2006年6月30日の4年間で，1,046件，992名が脳卒中に登録された。脳梗塞・TIAは672（64.2%），脳出血は271（25.9%），くも膜下出血

は100 (9.6%)で、その他は3 (2.9%)であった。男性604件 (567名)、女性442件 (425名)、平均年齢はそれぞれ 69.3 ± 11.7 , 73.5 ± 12.2 歳、平均 71.0 ± 12.1 歳であった (表1)。

脳出血はのべ271件発症したが、男性5例、女性3例は脳出血を2回発症していた。従って脳出血患者は263名、男性149名、女性114名であった。統計処理には再発例もそれぞれ加算した。

対人口10万人当りの性別・年齢別脳出血発症頻度をグラフ1に示した。全体では人口10万人当り、男性152人、女性99人であった。男女とも加齢と共に発症率は高くなるが、70歳台までは、男性は女性の約2倍の発症率であるが、80歳台になると女性の発症率が急激に上昇し男女差は認められなくなる。

2) 患者背景

脳出血患者の背景は表2に示した。高血圧の既往は

未治療患者37名を加え、196 (72.3%)、糖尿病の既往は37名 (13.7%)、高コレステロール血症の既往は35名 (12.9%)。一方入院時総コレステロールが 150mg/dl 以下の低コレステロールは26名 (9.6%)に見られた。心疾患の既往は33名 (12.2%)、喫煙は男性69名 (44.8%)、女性19名 (16.2%)、合計では32.5%であった。脳血管障害の既往は、76名 (28.0%)で、内訳は、脳梗塞41 (15.1%)、脳出血29 (10.7%)、くも膜下出血2 (0.7%)、病型不明4 (1.5%)であった。

3) 脳出血部位

脳出血患者では頭部CTは100%施行され、発症24時間以内に行われたのは259名 (95.6%)であった。出血部位は表3のごとく、視床94 (35.2%)、ついで被殻83 (31.1%)、皮質下39 (14.6%)、小脳26 (9.7%)、脳幹25 (9.4%)であった。出血部位別の平均年齢は脳幹が最も高く75.3歳 (± 10.1)、被殻が最も低く68.3歳 (± 10.6)であった。

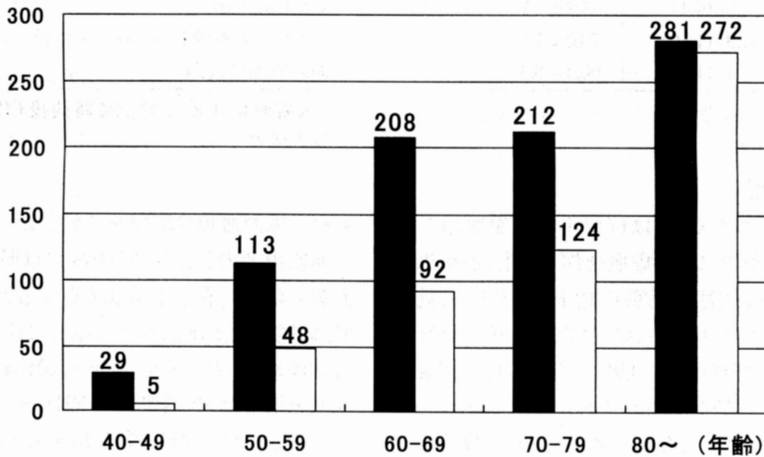
4) 転帰

転帰は表4に示した。1ヵ月死亡は47名 (17.3%)、3ヵ月死亡率は52名 (18.5%)であった。3ヵ月の転帰良好 (mRS: ≤ 2) は88名 (32.5%)。開頭血腫除去は20名 (7.4%)に施行された。入院翌日 (24時間後) CT再検は146例で施行され、入院時より血腫増大 ($>33\%$ を増大と定義) は17例 (11.6%)に見られた。2週間後のNIHSSで悪化 (2ポイント以上上昇) は48例 (17.7%)に認めた。

表1 脳卒中患者の病型分類 (2002/7/01 ~ 2006/6/30)

病型	患者数 (%)	平均年齢	男/女
脳梗塞・TIA	672 (64.2)	72.5 ± 11.4	416/256
脳出血	271 (25.9)	70.3 ± 11.7	154/117
くも膜下出血	100 (9.6)	63.5 ± 14.1	33/67
その他	3 (2.9)	62.3 ± 16.2	1/2
合計	1,046	71.0 ± 12.1	604/442

■ 男性;152/10万人・年 □ 女性;99/10万人・年



グラフ1 年齢別・性別の脳出血発症頻度 (対人口10万人・年)

表 2 脳出血患者背景

年齢 平均年齢 ±SD	70.3 ± 11.7
男性 (%) / 女性 (%)	154 (56.8) / 117 (43.2)
高血圧 (%)	196 (72.3)
コントロール不良	29 (10.7)
降圧剤自己中断	14 (5.2)
未治療	37 (13.7)
糖尿病 (%)	37 (13.7)
高コレステロール血症 (%)	35 (12.9)
入院時低コレステロール (≤ 150mg/dl)	26 (9.6)
心疾患 (%)	33 (12.2)
虚血性心疾患	12 (4.4)
心房細動	12 (4.4)
その他の心疾患	9 (3.3)
喫煙 (%)	88 (32.5)
男性	69 (44.8)
女性	19 (16.2)
脳血管障害の既往 (%)	76 (28.0)
脳梗塞	41 (15.1)
脳出血	29 (10.7)
くも膜下出血	2 (0.7)
病型不明	4 (1.5)
入院時 NIHSS	11.8 ± 8.1

表 3 脳出血の部位別頻度と平均年齢

部位	発症数 (%)	平均年齢
被殻	83 (31.1)	68.3 ± 10.6
視床	94 (35.2)	72.0 ± 11.8
小脳	26 (9.7)	69.4 ± 13.1
脳幹	25 (9.4)	75.3 ± 10.1
皮質下	39 (14.6)	73.0 ± 12.8
その他	4 (1.5)	60.2 ± 8.8

表 4 脳出血 271 例の転帰

項目	症例数 (%)
24 時間後 CT で血腫増大した率*	17/146 (11.6)
2 週間後の NIHSS 悪化例	48/271 (17.7)
1 カ月死亡率	47/271 (17.3)
3 カ月死亡率	52/271 (19.2)
3 カ月後の転帰良好 mRS (≤ 2)	88/271 (32.5)
開頭血腫除去例	20/271 (7.4)

*入院時に比較して、24 時間後 CT で血腫量が 33% 以上増大

5) 抗血小板薬服用

271 名の脳出血のうち 47 名は抗血小板薬を服用していた(表 5)。服薬理由は、脳虚血発作 28 例、心疾患 7 例であったが、無症候性脳梗塞も 12 例 (4.4%) に見られた。服用薬剤はアスピリン 43 (91.5%)、チクロピジン 11 (23.4%)、二剤併用 7 (14.9%) であった。抗凝固薬ワーファリンは 2 名が服用していた。

発症 24 時間以内に入院した 259 名で、抗血小板薬服用者と非服用者の入院時 NIHSS、2 週間後の NIHSS 悪化率、24 時間後 (n = 146) の血腫増大患者の比率、

転帰、開頭血腫除去率を比較した。抗血小板薬服用者と非服用者の入院時 NIHSS には服用者で悪い傾向にあるものの、有意差は認めなかった。24 時間後の CT で、血腫増大が確認された割合は服用者で 25.9%、非服用者は 8.4% と、有意差 (p = 0.0104) をもって服用者で増大を示した。2 週間後の NIHSS が 2 ポイント以上悪化したものは、服用者で 25.5%、非服用者 16.0% で、これも服用者で有意 (p = 0.0282) に悪化が見られ、3 カ月後の mRS 良好率も服用者 19.1% に対し非服用者

表5 抗血小板薬服用者と非服用者の入院時神経スコアと転帰

項目	Antiplatelet (+) n = 47	Antiplatelet (-) n = 212	p
入院時 NIHSS	13.9 ± 8.3	11.4 ± 8.0	0.0572
24 時間後血腫増大	7/24 (25.9%)	10/119 (8.4%)	0.0104
2 週間後の NIHSS 悪化	14/47 (25.5%)	34/212 (16.0%)	0.0282
1 カ月死亡率	11/47 (23.4%)	36/212 (17.0%)	0.3155
3 カ月死亡率	14/47 (25.5%)	38/212 (17.9%)	0.2443
3 カ月後の転帰良好例 mRS (≤ 2)	9/47 (19.1%)	79/212 (37.3%)	0.0177
開頭血腫除去率	5/47 (10.6%)	15/212 (7.1%)	0.4132

37.3% と有意差 ($p=0.0177$) を認めた。しかし、1 カ月、3 カ月死亡率には両群で差を認めなかった。開頭血腫除去が施行された率も服用者 10.6% で非服用者 7.1% と差異は認められなかった。

6) T2*強調画像における限局性の信号消失

271 例中 83 例で MRI, T2*GE が施行され、56 例 (67.5%) に出血部位以外の限局性信号消失を認めた。

考 察

脳出血の発症頻度

現在のわが国における脳出血の発症頻度はどのくらいであろうか？死亡率は 1985 年頃から横ばいではある⁷⁾。発症率も久山町のコホート調査では 1974 年以降横ばいである⁸⁾。日本脳卒中急性期患者データベース (JSSRS) では、脳出血は全脳卒中中の 15.5% であると報告されている⁹⁾。8,188 人というデータベースではあるが入院患者を対象にしていることより、偏りは免れ得ないと考えられる。一方久山町のコホート調査では⁸⁾、1988~2000 年の第 3 次コホートにおける脳出血の割合は男性 23.3%、女性 18.9%、合計で 20.8% である。これは住民対象の調査であり九州地方という地域性はあるにせよ日本の実態を反映していると思われる。

道北では脳出血は全脳卒中中の約 26% を占め、久山町研究に比べ明らかに高い頻度である。医療過疎地が多く、軽症脳梗塞が見逃され脳出血の比率が高くなっていることも推測されたが、人口 10 万人当りの脳出血の発症数で久山町と比較しても、久山町が人口 10 万人当り男性 130 人、女性 70 人に対して、道北は男性 152 人、女性 99 人と約 20 人多く、年齢構成による補正はしていないが、明らかにわれわれの地域の脳出血の発症率が高いと推測される。

今回の結果から、従来の報告と同じように、脳出血

は男性に多く、年齢と共に発症率が上昇することは変わらなかった。従来の研究では指摘されなかったことで今回の調査で明らかになったことは、女性でも 80 歳代になると発症率が急激に上昇し、男性と同じ発症率になることである。今後高齢化が進むと、日本の脳出血は増加する可能性があることが危惧された。

脳出血の部位

多くの統計では脳出血の部位別頻度で最も多い部位は被殻とされている¹⁰⁾。しかし、今回の調査では視床が最も多い結果であった。部位別の平均年齢を見ると、被殻が一番若く、視床と 3.7 歳の差を認めた。被殻と視床の脳出血の発症病態に違いがあるとは考えられないが、高齢者では視床出血が多く、高齢化が進むに従って視床出血の比率が高くなるのが推測された。

脳出血患者の背景

高血圧の既往は 196 名 (72.3%) に認められ、その中で 14 名は降圧薬の服用を自己中断していた。脳出血の危険因子としての高血圧の重要性は確立されたものであるが、久山町研究でも¹¹⁾、高血圧の管理により脳出血の年間発症率は 13 年間で 3.1/1,000 人から 1.2/1,000 人に減少したことが報告されている。Ariesen ら¹²⁾は 1966~2001 年に発表された脳出血の危険因子に関する論文のメタアナリシスで、高血圧の脳出血における相対危険度は 3.68 であり、また高血圧の程度によりその相対危険度は、正常高値血圧では 2.2、軽症高血圧では 5.3、中等症高血圧では 10.4、重症高血圧では 33 と、高血圧の程度に比例することも示した。

糖尿病は 14.1%、高コレステロール血症は 12.9% と豊田ら¹³⁾の報告と比較して率が 10 ポイント近く低い。逆に入院時低コレステロール (150mg/dl 以下) は 9.6% に認められた。豊田らの報告では低コレステロールは 4.2% であるので、この地域は栄養管理の面でも問題があると言える。多くの疫学調査や臨床試験で総コレス

テロール値と脳出血の頻度に負の相関が認められていることより¹⁴⁾、高齢者では低コレステロールにも注意を払う必要があると思われた。

T2*GE MRI

脳出血で T2*GE で多発性 signal loss を認める頻度は 54~74% と言われている¹⁵⁾。T2*GE は常磁性血液分解産物のヘモジデリンの検出に非常に鋭敏な撮像法であるが、T2*GE で見られる signal loss がすべてヘモジデリンかという疑問に対しては、Fazekas ら¹⁶⁾は 11 例の脳出血患者のうち、7 例の 34 部位に signal loss を認め、剖検・病理の結果 21 部位にヘモジデリンを認めたことを報告している。T2*GE MRI で見られる signal loss がすべてヘモジデリンとは言えないが、基礎にある小血管病変の徴候である可能性が高く、脳出血の危険性を示す指標とする意見が多い^{17)~19)}。

抗血小板薬

この 25 年間アスピリンをはじめとする抗血小板薬は脳梗塞、心筋梗塞の一次、二次予防として広く使用されている。しかし、一次予防として投与した場合の有効性と出血の危険性から、有用か否かの結論は出ていない。抗血小板薬が脳出血の危険性を増すというメタアナリシスの結果と²⁰⁾、増加させないという大規模試験の結果があり²¹⁾、必ずしも意見の一致は見えていない。Gorelick²²⁾のレビューによると一次予防で使用した場合の出血性脳卒中の予測危険率は 0.2 件/1,000 人/年でこれは二次予防と同じ程度である。

一方、仮に脳出血が発症した場合、ワーファリン、アスピリン服用者では死亡率が高くなり、住民対象の調査では、入院時の血腫量は変わらないが入院後増加することが報告されている²³⁾。今回の我々のデータでは、入院時 NIHSS は服用者と非服用者間で推計学的に有意差は認められなかったが、24 時間後の CT で血腫増大した率は有意に服用者で高く、入院時と比較して 2 週後の神経症状が入院時より悪化していた症例の率も服用者で有意に高かった。3 カ月後の ADL も服用者で有意に悪い結果であった。

以上から、アスピリンをはじめとする抗血小板薬が脳出血の発症の危険性を増加させるか否かについては未だ意見の一致は見えていないが、一旦脳出血になった場合はその転帰は不良になることでは意見は一致している。今回のデータでも無症候性脳梗塞に対して 12 名 (4.4%) が抗血小板薬を服用して脳出血を起こしているが、抗血小板薬の投与は微小出血の有無、血圧の状態などから慎重にすべきと思われた。

結 論

北海道北部では脳出血が未だ脳卒中の中で高い比率を示した。脳出血患者では、高血圧のコントロール不良、未治療が 30% を占めており他の脳卒中に比して高い割合であり、住民への啓蒙に加え厳格な血圧管理の重要性を医師にも喚起することが必要と考えられた。抗血小板薬服用者が脳出血の 17% を占め、その転帰が不良であることから無症候性脳梗塞への投与は慎重にすべきと思われた。

共同研究者：森田一豊(士別市立病院)、納田幸一(下川町立病院)、高橋 修(美深厚生病院)、若山彦彦(音威子府診療所)、川楚芳照(中川町立診療所)、斎藤武志(片平外科・脳神経外科)、三谷深泰(枝幸国保病院)、渡辺広史(枝幸国保歌登病院)、住友和弘(中頓別国保病院)、片野俊英(浜頓別国保病院)、堀 泰之(興部国保病院)、下野雅健(西興部厚生診療所)、塚越 卓(雄武国保病院)(敬称略)に感謝の意を表します。

文 献

- 1) Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, et al: Treatment of acute cerebral hemorrhage with intravenous glycerol. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Stroke* 23: 967-971, 1992
- 2) Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al: Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomised trial. *Lancet* 365: 387-397, 2005
- 3) Juvela S, Kase CS: Advances in stroke 2005. Advances in intravascular hemorrhage management. *Stroke* 37: 301-304, 2006
- 4) NINDS ad Hoc Committee: Classification of cerebrovascular disease III. *Stroke* 21: 637-676, 1990
- 5) Kwak R, Kadoya S, Suzuki T: Factors affecting the prognosis in thalamic hemorrhage. *Stroke* 14: 493-500, 1983
- 6) Brott T, Broderick J, Kothari R, et al: Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 28: 1-5, 1997
- 7) 厚生統計協会(編): 国民衛生の動向。厚生指針 54 (臨時増刊): 47-54, 2007
- 8) Kubo M, Kiyohara Y, Kato I, et al: Trends in the incidence, mortality, and survival rate of cardiovascular disease in a Japanese community. The Hisayama study. *Stroke* 34: 2349-2354, 2003
- 9) 荒木信夫: 急性期脳卒中の実態 1. 病型別・年代別頻度. 小林祥泰編集: 脳卒中データベース 2005, 東京, 中山書店, 2005, pp 24-25
- 10) 小沢義典: 脳出血の実態 1. 脳出血の原因別・部位別・年代別・性別頻度. 小林祥泰編集: 脳卒中データベース 2005, 東京, 中山書店, 2005, pp 106-107
- 11) Ueda K, Hasuo Y, Kiyohara Y, et al: Intracerebral

- hemorrhage in a Japanese community, Hisayama: Incidence, changing pattern during long-term follow-up, and related factors. *Stroke* 19: 48—52, 1988
- 12) Ariesen MJ, Claus SP, Rinkel GJE, et al: Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population. A systematic review. *Stroke* 34: 2060—2066, 2003
 - 13) 豊田一則, 矢坂正弘, 長田 乾ら: 抗血栓療法中に発症した脳出血の臨床的特徴: 多施設共同後ろ向き研究 (循環器病研究委託費 15 公-1). *脳卒中* 28: 539—543, 2006
 - 14) Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al: Serum cholesterol level and mortality findings for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Arch Intern Med* 152: 1490—1500, 1992
 - 15) Koennecke HC: Cerebral microbleeds on MRI. Prevalence, associations, and potential clinical implications. *Neurology* 66: 165—171, 2006
 - 16) Fazekas F, Kleinert R, Roob G, et al: Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: Evidence of microangiopathy-related microbleedings. *Am J Neuroradiol* 20: 637—642, 1999
 - 17) Fan YH, Zhang L, Lam WW, et al: Cerebral microbleeds as a risk factor for subsequent intracerebral hemorrhages among patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 34: 2459—2462, 2003
 - 18) Imaizumi T, Horita Y, Hashimoto Y, et al: Dotlike hemosiderin spots on T2*-weighted magnetic resonance imaging as a predictor of stroke recurrence: a prospective study. *J Neurosurg* 101: 915—920, 2004
 - 19) Greenberg SM, Eng JA, Ning MM, et al: Hemorrhage burden predict recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke* 35: 1415—1420, 2004
 - 20) He J, Whelton PK, Vu B, et al: Aspirin and risk of hemorrhagic stroke. A Meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 280: 1930—1935, 1998
 - 21) Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308: 81—106, 1994
 - 22) Gorelick PB, Weisman SM: Risk of hemorrhagic stroke with aspirin use. An update. *Stroke* 36: 1801—1807, 2005
 - 23) Saloheimo P, Ahonen M, Juvela S, et al: Regular Aspirin-use preceding the onset of primary intracerebral hemorrhage is an independent predictor for death. *Stroke* 37: 129—133, 2006

Abstract

Community-based study on intracerebral hemorrhage in northern Hokkaido: Northern Hokkaido Stroke Study (NOHSS)

Kazuhiro Sako, M.D., Ph.D., Wakako Shirai, M.D., Naoki Tokumitsu, M.D.
and Shizuka Aizawa, M.D., Ph.D.

Department of Neurosurgery, Nayoro City Hospital

A survey on stroke was conducted to evaluate the incidence of intracerebral hemorrhage and the prevalence of risk factors. The subjects, comprising those patients who suffered a stroke, were registered on the Northern Hokkaido Stroke Study between July 2002 and June 2006. The severity of their illness was rated by the NIHSS at hospital admission, while their outcome was determined by the mortality within 3 months and the mRS (modified Rankin Scale score). Of the 1,046 registered stroke patients, 271 (25.9%) were found to suffer from cerebral hemorrhage. Their mean age was 70.3 ± 11.7 years; male-to-female ratio, 154/117; mean NIHSS at admission, 11.8 ± 8.1 ; mortality within 3 months, 19.2%; and percentage who regained independence within 3 months ($mRS \leq 2$), 32.5%. A history of hypertension was found in 72.6%, and 13.7% had no treatment. MRI (T2*) revealed micro-hemorrhage outside the lesions in 67.5%. Forty-seven patients (17.3%) were taking anti-platelet agents at the onset of intracerebral hemorrhage. There was no significant difference between the mortalities of the anti-platelet-agent-users and non-users but the percentage of those regaining independence within 3 months was 19.1% for the users against 37.3% for the non-users ($p = 0.0177$), with a significantly poor outcome in the user group. In northern Hokkaido, the incidence of cerebral hemorrhage remains high, and the percentage of those with poorly controlled or uncontrolled hypertension was 30%. These findings suggest a need to educate not only the inhabitants themselves but also the physicians engaged in their care.

(*Jpn J Stroke* 30: 484—489, 2008)