

厚生科学研究費補助金  
(21世紀型医療開拓推進研究事業)  
総括研究報告書

本邦における無症候性脳梗塞の実態・予防の  
必要性とその予後に関する研究

主任研究者 篠原幸人  
東海大学医学内科（神経）教授

## 目 次

まえがき	1
研究組織	2
総括研究報告書	3
分担研究報告書（藤島班）	34
分担研究報告書（奥寺班）	40
参考資料	

1. 無症候性脳梗塞診断基準
2. 症例記録用紙
3. 研究同意書
4. 患者配布用の研究内容の説明書
5. 調査協力施設一覧
6. 東海大学「医の倫理委員会」審査申請書
7. 傍側脳室白質病変 grading
8. 皮質下白質病変 grading

## まえがき

脳血管障害は依然として日本人の死因のなかで上位を占めている重要な疾患であり、単一臓器別の疾患による死因としては各臓器の悪性腫瘍、心筋梗塞よりも脳梗塞は多く、日本人の No.1 の死因と位置付けられている。更に、死亡率はかなり減少しているにもかかわらず、罹病率、有病率はむしろ増加の傾向を示している。脳血管障害は、たとえ死に至るほどの重症でなくとも、麻痺、失語症といった機能傷害をその後遺症として残すことから、本人及びその家族のみならず社会に対する重大な負担を強いることとなる。従って、本症の発症の予防は本人のみならず社会全体としても重要な問題として捕らえる必要がある。従って今後最も留意すべきはその予防である。一方、MRI 等の診断技術の向上により、本人の全く自覚しないうちに脳内に虚血性病変や出血性病変が存在しうること、つまり、無症候性の脳血管障害の存在が明らかになってきた。しかし、これら無症候性病変と後遺症などを残す症候性脳血管障害の発生との関係については未だ明らかに成っていない。例えば、無症候性脳血管障害が将来の症候性脳血管障害に高率でつながるのであれば、あるいは本質的に無症候性脳血管障害と症候性脳血管障害とは同一の病態の場合、無症候性脳血管障害に対し積極的に治療することが望ましいと考えられる。しかし、現時点では無症候性脳血管障害の自然経過に関する知見は不足している状態であり、治療方針に関するエビデンスは未だ確立されていない。そこで、我々は MRI を指標として無症候性脳血管障害の自然経過について脳血管障害の危険因子との関連を含めて追跡調査する事とし、本研究を立案した。本研究の成果は無症候性脳血管障害が症候性脳血管障害の予知因子となりうるか、また無症候性脳血管障害に対し抗血小板薬投与を含めた医学的な対応が必要か否かなどの現時点の問題に対し重要な示唆を与えることになる。

東海大学医学部内科（神経内科）教授

篠原 幸人

## 研究組織

主任研究者：篠原幸人 東海大学医学部内科（神経）教授  
実態調査、統括

分担研究者：藤島正敏 九州大学医学部第二内科 教授  
高血圧他、危険因子分析

研究協力者

- ・峰松一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門
- ・天野隆弘 慶応義塾大学神経内科
- ・浜野 均 東海大学医学部神経内科

分担研究者：奥寺利男 秋田県立脳血管研究センター  
放射線科 教授  
MRI 画像の評価、経過観察

事務局：滝沢俊也、灰田宗孝 東海大学医学部内科（神経）

厚生科学研究費補助金（21世紀型医療開拓推進研究事業）  
総括研究報告書

本邦における無症候性脳梗塞の実態・予防の必要性とその予  
後に関する研究

主任研究者 篠原幸人 東海大学医学内科（神経）教授

研究要旨 本研究の目的は症候性脳梗塞の一次予防に重点を置き、無症候性脳梗塞が症候性脳梗塞の予知因子になるか否かおよび本邦の無症候性脳梗塞の実態を知ることである。平成 11 年度に無症候性脳梗塞の実態調査のために日本神経学会、日本脳卒中学会評議員が勤務する全国 630 施設にアンケート調査用紙を発送し、その内 233 名からの回答を得た（回答率 37%）。その回答を集計したところ無症候性脳梗塞の発見率は 176 施設の平均値として約 5%、未破裂動脈瘤で 1.7%（58 施設）、頸動脈病変の検出率は 2.3%（51 施設）、無症候性脳出血の検出率は 0.95%（44 施設）との結果を得た。平成 12 年度、356 例の無症候性脳梗塞がエントリーされたが、その患者背景を解析すると危険因子は高血圧が 57.6%と高く、次いで高脂血症 35.4%、以下糖尿病 14.3%、心房細動以外の心疾患 13.5%、心房細動 7.9%、頸動脈病変 2.8%との順であった。治療薬の使用状況に関しては、73%の症例で抗血小板剤や抗凝固薬を全く服用しておらず、11%でアスピリン製剤を、10%でチクロピジン服用し、両者の併用は 2.8%であった。また、ワーファリンの使用は 3.7%であった。平成 13 年度に厚生労働省より本研究を遂行するにあたり倫理委員会の審査を受けるようにとの指示があり、東海大学医学部「医の倫理委員会」の審査を受け、本研究参加者全員に書面での同意を取ることが義務づけられた。本邦では特に無症状の患者から同意を取ることの困難性より 2 年目の追跡調査登録が遅延し、現在では 61 症例の MRI 画像収集が得られたに留まっている。MRI フィルムの収集し得た症例の MRI 読影は分担研究者の秋田脳血管センター奥寺のもとで集中

的に行われ、その MRI 解析結果と患者背景のデータを東海大学神経内科で統計処理し比較検討した。その結果、1 年間の追跡調査において脳梗塞巣(特に 3~5 mm サイズ)数の増加がみられ、PVH (傍側脳室の高吸収域) および DSWMH (深部皮質下白質の高吸収域) の grade は統計学的に有意な進行を認めた。また 1 年間の追跡調査では高血圧、総コレステロール値などの危険因子やその治療による MRI 所見への影響は確認されなかった。しかし、女性では男性と比較して梗塞数増加が悪化する傾向があり、さらに治療において抗血小板薬および降圧薬の投与では梗塞数の増加を軽減する傾向があり、3 年間の追跡調査の解析結果が待たれる。

共同研究者の九州大学藤島らは、多施設共同研究により SPECT を用いて無症候性脳梗塞患者の脳循環動態の検討を行った。頭部 MRI で診断した無症候性脳梗塞のみを有する 73 症例と慢性期症候性ラクナ梗塞 52 症例について部位別の脳血流量を比較検討すると、症候性ラクナ梗塞群に比べて無症候性脳梗塞群では、前頭葉および頭頂葉の脳血流が有意に低値を示した。また、SPECT による追跡調査が可能であった症例でも、無症候性脳梗塞例では症候性ラクナ梗塞例に比較して前頭葉血流が有意に低値であった。これらの結果より脳循環動態に及ぼす無症候性脳梗塞の重要性が示され、症候性脳梗塞患者と同様にリスク管理に注意すべき病態であることが示唆された。

共同研究者の秋田県立脳血管研究センター奥寺らは日常診療における脳血管障害例の画像診断上最も頻度が高く認められながら、その画像の成り立ちが未だ十分に解明されていない大脳半球白質の虚血性白質病変について、超高磁場 MRI を用いて経時的に検討し、MRI 画像上の診断基準を定めることを計画した。その検討により以下の結果を得た。1. MRI 上、虚血性大脳半球白質病変の深部への広がり、髄質動脈血管周囲腔の拡張および同血管周囲腔の周囲白質の信号変化(小斑状孤立型から融合化型)と密接に関連する。2. 髄室動脈血管周囲腔の病的拡張を伴った皮質下・傍側脳室白質における虚血性変化が起これば、最深部の側脳室周囲白質における虚血性白質変化がより速い速度で進行する。3. 白質病変の広がり方と完全小梗塞の混在・数の増加が虚血性白

質病変としての特徴を示す。4. 完全小梗塞は T2 強調画像上、多くは不完全梗塞内ないしは辺縁に出現する。したがって、信号強度上は不完全梗塞（不全軟化）による高信号域内にさらに高信号域として示される。5. T1 強調画像上の白質内低信号域の形成はほぼ完全ないし完全梗塞域を示すと思われる。6. 危険因子としては高血圧が白質病変の出現、進展に最も関与する。7. 以上1－6に示される所見は目的とした画像診断基準作成の基本となり、代謝性疾患や脱髄性疾患との鑑別点としても重要と思われる。以上より、無症候性虚血性大脳半球白質病変の MRI 画像診断基準の確立には経時的追跡症例の検討が必要であり、それによって得られた結果は有症候性への進展を予知する上にも重要であると結論づけた。

分担研究者名 藤島正敏 九州大学医学部第二内科教授、奥寺利男 秋田県立脳血管研究センター放射線科教授

## A. 研究目的

本研究の目的は症候性脳梗塞の一次予防に重点を置き、無症候性脳梗塞が症候性脳梗塞の予知因子になるかを含め本邦の実態を知ることである。1997年厚生省研究班により「無症候性脳血管障害」の定義、診断基準、画像診断などの試案が示されたが、その実態、臨床的意義、治療の必要性、長期予後などに関しては依然不明のままである。無症候性脳梗塞は50歳以上成人の5%(CT)ないし15%(MRIによる検討)に認められることより単なる加齢現象であると言う考えから、初回脳梗塞症例の30%(CT)ないし67.4%(MRIによる検討)に既存の無症候性脳梗塞が見られるので、本症の早期発見、危険因子の分析と治療、生活習慣の改善が重症脳梗塞発症の予防に有用であるという考えまで様々な意見があり、現時点では何ら結論を得ていない。本研究では偶然発見された無症候性脳梗塞の概数を知るために、全

国の脳卒中学会、神経学会評議員の施設にアンケート調査を行い、更にそれらの結果に基づき無症候性脳梗塞症例を全国共通プロトコールを用いて登録し、一定のMRI撮像条件で経時的にフォローアップした。同時に危険因子の調査と、危険因子とそれに対する治療の有無の調査を行い、これらの差異の予後への影響をMRI画像により比較検討した。また、無症候性脳血管障害の病態生理を明らかにするために、SPECTを用いた無症候性脳血管障害症例の脳循環、脳代謝に関する研究も行った。更に長期予後（単に発症率のみならず重症例の発症率など）や予防法の統計的検討、特に危険因子別や治療方法の差異を多変量解析する事により、本邦の脳梗塞の発生の減少と、重症症例の減少に役立つことを期待し本研究を計画した。

## B. 研究方法

本研究における無症候性脳梗塞とは、無症候性脳血管障害の診断基準（参考資料1）のうち無症候性脳血管性障害ないしは無症候性脳血管病巣を指し、このいずれかの病態を呈



する症例を調査対象とした。偶然発見された無症候性脳梗塞を全国共通プロトコールを用いて登録するための予備調査として、平成 11 年度全国の脳卒中学会および神経学会評議員の施設にアンケート用紙を発送し、各施設での無症候性脳血管障害に関する実態調査を行った。更に平成 12 年度は、今後 3 年間にわたる追跡調査への協力の可否についての予備調査を行い、「可」と返答した施設に登録記録用紙（参考資料 2）を送付し無症候性脳梗塞症例の登録を依頼した。この登録用紙には、MRI 撮像の動機、MRI 撮像方法、危険因子、脳血管障害発症などの特記事項、検査所見（白血球、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板、総ビリルビン、クレアチニン、尿酸、総蛋白、GOT、GPT、 $\gamma$ -GTP、総コレステロール、中性脂肪、血糖、HDL、Lp(a)、心電図、収縮期・拡張期血圧）、嗜好、併用薬の記載などの項目が設けられている。なお、高血圧の定義は収縮期圧 140 mmHg 以上、または拡張期圧 90 mmHg 以上とした（米国合同委員会第 VI 次報告、*J Hypertension* 17: 151-183,

1999）。糖尿病の定義は HbA1c 6.0% 以上、または空腹時血糖 120 mg/dl 以上とした。高脂血症の定義は総コレステロール値 220 mg/dl 以上、または空腹時中性脂肪 150 mg/dl 以上とした。MRI 画像は一定のプロトコールにより毎年撮像し、それを分担研究者の奥寺が集中的に読影することで、読影のばらつきを極力軽減できる様に配慮した。MRI 画像所見は、梗塞巣（位置、数、大きさ）、血管周囲腔、傍側脳室白質病変 grade（参考資料 7）、皮質下白質病変 grade（参考資料 8）、出血性梗塞、脳出血、脳動脈瘤、血管奇形などの記載項目が設けられている MRI 所見記録票（参考資料 6）に記録することとした。この MRI 画像所見と登録記録用紙に記載された脳梗塞の危険因子や治療内容に関する調査結果を合わせて解析することにより、無症候性脳梗塞の自然経過の観察、更には無症候性脳血管障害に対する抗血小板薬投与を含めた医学的な対応の必要の有無に関し検討した。

#### （倫理面の配慮）

当研究における検査は、年一回の

MRI 撮像と一般保険診療で通常に行われる範囲内の採血検査であり、投薬に関しても本研究は介入せず、主治医の報告による投薬内容によって分類し解析する純粋な観察研究である。したがって、何ら個人及びその家族等の関係者に対する不利益は生じないと考えられた。また MRI や採血の測定結果の本人への説明を十分に行うことで、本研究に参加したことで利益を享受出来るよう配慮した。また必要な MRI 写真の複写費用、血小板機能測定などの特殊採血検査費用については患者の負担はなく本研究費ですべて支払う事とした。本研究における各個人のデータは患者のイニシアルのみが班研究本部に伝えられ、処理は本部で独自に割り付けた ID 番号により行われるため各個人の同定はできず、患者さんのプライバシーを侵すことは基本的にはない。また情報内容は MRI 所見を中心として分類し、それらの異常のタイプと危険因子との関連を統計学的に検討するため、各個人情報に直接的に公表されることはない。対象者には、現段階における無症候性脳梗塞の考え方及び本研究の趣旨を十分説明し、

文書で参加の同意を得ることとした（参考資料 3：患者同意書、参考資料 4：患者配布用の研究内容の説明書）。

以上の内容は平成 13 年度東海大学医学部「医の倫理委員会」の審査を受け、承認を得ている。

## C. 研究結果

### 1. 患者登録

本研究では全国の施設にアンケート調査を行った。対象は日本脳卒中学会及び日本神経学会評議員であり、630 施設に調査票を郵送し 233 施設から回答を得た（回答率 37%）。その回答の集計から、無症候性脳梗塞の発見率は 176 施設からの回答の平均値として約 5%、未破裂動脈瘤で 1.7%（58 施設）、頸動脈病変の検出率は 2.3%（51 施設）、無症候性脳出血 0.95%（44 施設）との結果を得た。ついで、同アンケート時に、3 年間の追跡調査について協力が可能であると回答してきた 74 施設に再度協力可能症例数の問い合わせをした結果、参考資料 5 に示したごとく 45 施設より具体的協力可能症例数の回答があり、約 500 症例近い登録の見

込みがたった。そのうち、現在 356 症例について、症例記録用紙、MRI フィルムの受付など完全な状態での登録が完了した。MRI フィルムの読影は共同研究者の奥寺が集中読影を行った。

## 2. 登録患者の背景

登録症例の背景をまとめた結果を示すが、症例数は 356 例、男性 181 名、平均年齢  $64 \pm 9$  歳 (mean  $\pm$  SD)、女性 175 名、平均年齢  $64 \pm 10$  歳 (mean  $\pm$  SD) であり、両群間に統計学的有意差はなかった。図 1a に全体の年齢分布図、図 1b に男性年齢分布図、図 1c に女性年齢分布図を示す。

登録症例における MRI を撮像した動機を図 2 に示すが、高血圧が 19% と最も多く、次いで頭痛 17%、本人の希望 14%、糖尿病 11% と続いた。上記の症例を含めてエントリーされた症例の 91% は、局所神経症候や血管性痴呆が無く、一過性脳虚血発作を含む脳卒中の既往が無く、画像上でのみ存在が確認されたいわゆる“無症候性脳血管障害”に含まれると考えられた。一方、残りの 9% は、症候性の脳血管障害の既往があり、症候

に対応する責任病巣以外に巣症状を示さない血管性の病巣が併存するいわゆる“無症候性脳血管性病巣”と考えられた。

次に、登録された患者背景として脳梗塞の危険因子について検討した。表 1 のごとく危険因子（重複を含める）をまとめると、高血圧が 57.6% と最も多く、ついで高脂血症が 35.4%、糖尿病 14.3%、心房細動以外の心疾患（虚血性心疾患、弁膜症、不整脈など）13.5%、心房細動 7.9%、頸動脈病変 2.8% と続いた。表 2 に危険因子の合併数をまとめたが、複数の危険因子をもつ症例は全体の半数を占めていた。合併の内訳をみると、高血圧の高脂血症の合併が 19.9% と最も多く、次いで高血圧と糖尿病の合併が 8.4%、糖尿病と高血圧の合併が 5.1% と続いていた。血圧については正常血圧を示していた症例は 59.8% で、残りの 40% の症例は危険因子として高血圧を有していた。表 3 のごとく収縮期高血圧を呈した症例は全体の 17% で、拡張期高血圧を呈した症例は 6.5%、収縮期・拡張期ともに血圧が高かったのは 7.9% であった。実際の血圧の分布を図 3 およ

び図 4 に示すが、収縮期血圧の分布では 140mmHg 付近にピークがあり、拡張期血圧は 101mmHg にピークがあった。

次に表 4 に嗜好の調査結果を示す。喫煙者は 61 名 (17.1%)、アルコールを摂取する者は 105 名 (29.5%) であり、アルコール摂取者の方が多かった。両方を摂取する者は 40 名 (11.2%) であり、喫煙もアルコールも摂取しない者は 205 名 (57.6%) であった。

薬剤に関する調査結果を示す。降圧薬は 356 人中 176 人 (49.4%) に投与されていた。降圧薬の内訳 (図 5) をみるとカルシウム拮抗薬が 68.8% と過半数以上を占め、ついで ACE 阻害剤が 11.4%、アンギオテンシン II 受容体阻害薬は 7.4% であった。高脂血症薬は 356 人中 66 人 (18.5%) に投与されており、内訳ではプラバスタチンが 63% と過半数を占め、シンバスタチン 14%、ベザフィブラート 12% がそれに次いでいた。抗血小板薬ないし抗凝固薬の使用状況を見ると (表 5)、356 人中 261 名 (73%) ではこうした抗血小板薬、抗凝固薬を全く投与されていなかった。

11% の症例でアスピリン製剤を単剤で投与されており、チクロピジンは 9.3% の症例で単剤で投与され、両者の併用症例は 2.8% であった。また、ワーファリンの内服症例は 3.7% であった。

### 3. 登録時の MRI 所見

登録時の MRI 所見に関しては解析の済んだ 133 例についてまとめた。梗塞巣以外の病変に関しては (表 6)、血管周囲腔は多数 (20 個以上) を呈した症例が 42.1%、中等度 (10 個以上~20 個未満) を呈した症例が 32.3% を占めていた。傍側脳室の白質病変は Grade I を呈した症例が 52.6% と最も多く、Grade 0 が 23.3%、Grade II が 14.3% で続いていた。皮質下白質病変は Grade 2 を呈した症例が 40.6% と多く、Grade 1 が 27.1%、Grade 3 が 24.1% で続いていた。出血性梗塞は 1 例のみ、脳出血は 10 例に確認された。

梗塞巣の大きさによる検討 (表 7) では、3 mm~5 mm サイズの梗塞巣は 98.5% の症例で認めており、5 mm 以上は 80.5% の症例に、10 mm 以上は 29.3% の症例に認めた。また、20

mm サイズの梗塞巣は 5.3%の症例でのみに認めた。梗塞巣の大きさおよび部位による検討（表 8）では、放線冠、前頭葉白質・頭頂葉白質、前頭葉の半卵円中心の梗塞巣の数が多く認められた。一方、脳幹部・小脳の梗塞巣の数は相対的に少なかった。

次に、登録時の MRI 所見と患者背景について検討した。まず、性差について検討すると、図 6 のごとく脳梗塞巣数（男  $22 \pm 19$  個：女  $21 \pm 19$  個）、傍側脳室白質病変（男  $1 \pm 1$ ：女  $1 \pm 1$ ）、皮質下白質病変（男  $2 \pm 1$ ：女  $2 \pm 1$ ）のいずれにおいても男女間で有意差を認めなかった。高血圧と脳梗塞巣数との関連をみると、高血圧のある患者では梗塞巣数  $22 \pm 18$  個、高血圧の無い患者では梗塞巣数  $22 \pm 21$  個と 2 群間で有意差を認めなかった（図 7）。傍側脳室の白質病変においても PVH grade は高血圧のある患者では  $1 \pm 1$ 、高血圧の無い患者では  $1 \pm 1$  と有意差を認めなかった（図 8）。皮質下白質病変においても DSWMH grade は高血圧のある患者では  $2 \pm 1$ 、高血圧の無い患者では  $2 \pm 1$  と有意差を認めなかった（図 8）。また、出血性梗塞（高

血圧のある患者  $1 \pm 0$  vs. 高血圧の無い患者  $1 \pm 0$ ) や脳出血 ( $1 \pm 0$  vs.  $1 \pm 0$ ) の病巣数もやはり 2 群間で差を認めなかった。

次に MRI 所見と治療薬内服との関連について検討した。抗血小板薬内服の有無と脳梗塞巣数との関連を示すが、抗血小板薬内服患者では梗塞巣数  $22 \pm 18$  個、抗血小板薬を内服していない患者では梗塞巣数  $22 \pm 21$  個と 2 群間に有意差を認めなかった（図 9）。傍側脳室の白質病変に関しては PVH grade は抗血小板薬内服患者では  $1 \pm 1$ 、抗血小板薬を内服していない患者では  $1 \pm 1$  と、皮質下白質病変においても DSWMH grade は抗血小板薬内服患者では  $2 \pm 1$ 、抗血小板薬を内服していない患者では  $2 \pm 1$  といずれでも有意差を認めなかった（図 10）。また、出血性梗塞（抗血小板薬内服患者  $1 \pm 0$  vs. 抗血小板薬内服していない患者  $1 \pm 0$ ) や脳出血 ( $1 \pm 0$  vs.  $1 \pm 0$ ) でもやはり 2 群間で差を認めなかった。

高脂血症薬内服の有無と脳梗塞巣数と脳梗塞巣数との関連を示すが、高脂血症薬内服患者では梗塞巣数  $22 \pm 18$  個、高脂血症薬を内服していな

い患者では梗塞巣数  $23 \pm 22$  個と 2 群間に有意差を認めなかった (図 11)。傍側脳室の白質病変においても PVH grade は高脂血症薬内服患者では  $1 \pm 1$ 、高脂血症薬を内服していない患者では  $1 \pm 1$  と、皮質下白質病変においても DSWMH grade は高脂血症薬内服患者では  $2 \pm 1$ 、高脂血症薬を内服していない患者では  $2 \pm 1$  といずれでも有意差を認めなかった (図 12)。また、出血性梗塞 (抗血小板薬内服患者  $1 \pm 0$  vs. 抗血小板薬内服していない患者  $1 \pm 0$ ) や脳出血 ( $1 \pm 0$  vs.  $1 \pm 0$ ) でもやはり 2 群間で差を認めなかった。

#### 4. 1 年間経過観察による MRI 所見の変化

1 年間に渡り MRI 像の変化を観察し得た 61 例についての解析結果を示す。図 13 に脳梗塞巣の大きさ別累積個数の 1 年後の変化を示す。脳梗塞巣の数全体を比較すると、調査開始時は  $22 \pm 19$  個、1 年後は  $24 \pm 21$  個であり、2 群間に有意差を認めた ( $p < 0.01$  at Wilcoxon signed rank test)。大きさ別の検討では、3~5 mm 未満の梗塞巣でのみ登録開始時と 1 年後

で有意な増加を認めたが ( $p < 0.01$  at Wilcoxon signed rank test)、その他の大きさの梗塞巣では 1 年間で有意差を認めなかった。

図 14 に脳梗塞巣の部位別平均個数の 1 年後の変化を示す。図のごとく大脳白質、半卵円中心、放線冠、被殻の順に脳梗塞巣を多数認めた。1 年後は各部位で多少脳梗塞巣の増加傾向は認めるものの、有意差は確認できなかった。さらに表 9 のごとく、部位別にまとめた梗塞巣を更に大きさ別に細分類し 1 年後の変化を検討したところ、いずれの部位、いずれの大きさでも 1 年間で有意な変化を認めなかった。

次に、脳梗塞巣以外の病変の 1 年後の変化を検討した。まず、傍側脳室白質病変であるが、PVH grade を半定量値と仮定して解析すると、図 15 のごとく登録時と比較して 1 年後の PVH grade 値は統計学的に有意な増悪を認めた (paired t test,  $p < 0.05$ )。皮質下白質病変についても同様に検討した結果、図 16 のごとく登録時と比較して 1 年後の DSWMH grade 値は有意な増悪を認めた (paired t test,  $p < 0.01$ )。一方、出血性梗塞、脳出血に関して

は1年間で有意な変化を認めなかった。

続いて危険因子の有無によるMRI像への影響を検討した。梗塞数、PVH grade値、DSWMH grade値を半定量値と仮定し、各々において初年度と1年後の値の差(Δ)を算出し、下記の危険因子ごとに2群に分けて統計学的に検討した。まず、男女差であるが、図17のごとくΔ脳梗塞数、傍側脳室の白質病変(ΔPVH grade値)、皮質下白質病変(ΔDSWMH grade値)のいずれにおいても男女間で有意差を認めなかったが、Δ脳梗塞数は男が1±4、女が2±4と平均値で見ると女性の梗塞巣数が増加している傾向を認めた。高血圧の有無で比較すると(図18)、ΔPVH grade値、ΔDSWMH grade値共に有意差を認めなかった。Δ梗塞数も正常血圧患者で2±3、高血圧患者で2±4と有意差を認めなかった。総コレステロール値の有無で比較すると(図19)、ΔPVH grade値、ΔDSWMH grade値共に有意差を認めなかった。Δ梗塞数も総コレステロール正常患者で2±4、総コレステロール高値患者で2±3と有意差を認めなかった。HDLコレステロール値でも(図20)、ΔPVH grade値、ΔDSWMH

grade値、Δ梗塞数(HDLコレステロール正常患者 2±4、HDLコレステロール低値患者 2±3)のいずれにおいても2群間で有意差を認めなかった。中性脂肪でも(図21)、ΔPVH grade値、ΔDSWMH grade値、Δ梗塞数(中性脂肪正常患者 2±4、中性脂肪高値患者 2±3)のいずれにおいても2群間で有意差を認めなかった。空腹時血糖に関しても同様に(図22)、ΔPVH grade値、ΔDSWMH grade値、Δ梗塞数(空腹時血糖正常患者 2±4、空腹時血糖患者 2±2)のいずれにおいても2群間で有意差を認めなかった。

続いて治療薬によるMRI像への影響を検討した。まず、図23のごとく降圧薬の有無ではΔPVH grade値、ΔDSWMH grade値では明らかな影響を認めなかったが、Δ梗塞数は降圧薬内服をしていない患者で2±3、降圧薬内服患者で1±4と平均値で差はあるがSDが大きいため有意差には至らなかった(*unpaired t test, p=0.26*)。なお、降圧薬内服患者34名における重複を含めた延べの薬の内訳は、カルシウム拮抗薬 24例、ACE阻害薬 8例、AII受容体阻害薬 3例、β遮断薬 2例、降圧利尿薬 2例であった。高脂

血症薬の有無では $\Delta$ PVH grade値、 $\Delta$ DSWMH grade値、 $\Delta$ 梗塞数（高脂血症薬を内服していない患者  $2 \pm 4$ 、高脂血症薬内服患者  $2 \pm 3$ ）ともに2群間で有意な差を認めなかった（図24）。図25のごとく、抗血小板薬の有無では $\Delta$ PVH grade値、 $\Delta$ DSWMH grade値では明らかな影響を認めなかったが、 $\Delta$ 梗塞数は抗血小板薬内服をしていない患者で $2 \pm 3$ 、内服患者で $1 \pm 5$ と平均値では大きな差はあるがSDが大きいので有意差には至らなかった(*unpaired t test, p=0.20*)。抗血小板薬内服患者13名における重複を含めた延べの薬の内訳は、チクロピジン8例、アスピリン5例、両者の併用は0例であった。

無症候性脳血管性障害と無症候性脳血管病巣とに分けた検討に関しては、今回解析した61例全例が脳梗塞の既往の無い“無症候性脳血管性障害”であったため、2群間の比較評価は不能であった。

### 5. 1年間経過観察における症候性脳血管障害の発現

1年間経過観察における症候性脳血管障害の発症は、61例中0例であっ

た。

### D. 考察

近年、MRI等による画像診断技術の進歩により、本人の全く自覚しないうちに脳内に虚血性病変や出血性病変が存在しうること、つまり、無症候性の脳血管障害の存在が明らかになってきた。しかし、これら無症候性脳血管障害と後遺症などを残す症候性脳血管障害の発生との関係については未だ明らかに成っておらず、無症候性脳血管障害に対し積極的に治療することが望ましいか否かのエビデンスは確立されていない。そこで、我々はMRIを指標として無症候性脳梗塞の自然経過について脳血管障害の危険因子との関連を含めて追跡調査する事とし、本研究を立案した。本研究はこの報告書の作成時点では未だ進行中であり、一部の患者の1年間の観察結果しか得られておらず最終結論を述べることは困難ではあるが、現時点で知り得た範囲の解析結果から考察を加えたい。

今回の解析結果として、①1年間の追跡調査期間において脳梗塞巣(特に3~5 mm サイズ)数の増加を認め



た、②PVH（傍側脳室の高吸収域）および DSWMH（深部皮質下白質の高吸収域）の grade は 1 年間で統計学的に有意な進行を認めた、③1 年間の追跡調査期間では高血圧、総コレステロール値などの危険因子やその治療により MRI 上の無症候性脳梗塞は有意に変化していなかった、④男性と比較して女性では 1 年間で梗塞数が増加している傾向を認めた、⑤抗血小板薬および降圧薬の投与の有無により MRI 上の無症候性脳梗塞は統計学的に有意ではなかったものの、各々の平均値で見ると梗塞数の増加を軽減している可能性が推察された、の 5 点が上げられる。

本研究のごとく無症候性脳梗塞に関する cohort study は、これまで幾つかの報告があるのみである。Kobayashi ら (Stroke 28:1932-1939,1997) は、脳ドックにおいて脳卒中の既往が無く神経学的に異常を認めない健常人 933 名を対象とし、1~7 年間 MRI 画像を追跡調査した。その結果、無症候性脳梗塞を有する群では無症候性脳梗塞を有さない群と比較して有意に脳卒中の発症頻度が高率であったと述べている。また

白質病変も脳卒中の危険因子になり得ると結論している。現時点での我々の解析結果では症例数が少ないこともあるが、1 年間の経過観察期間中には 1 例も脳梗塞の発症を認めておらず、残念ながら Kobayashi らの調査結果との比較検討は不可能であった。Sintani ら (Acta Neurol Scand 97:251-256, 1998) は、脳梗塞の既往がない高血圧症例 98 名を 3 年間 MRI で追跡し、この間に新たな T2 高信号領域が 98 名中 19 人(19.4%)に出現したと報告している。その危険因子として過度の拡張期血圧低値、BMI 低値、糖尿病を報告している。我々の検討では、高血圧、総コレステロール値、HDL、中性脂肪、血糖などのいずれの危険因子も MRI 像との間に関連を認めなかった。解析結果が食い違った原因として、Sintani らの対象症例は高血圧の合併症を全例もっているのに比し、我々の対象患者では高血圧は 57.6%の患者に見られている事など対象患者の差を反映した可能性が考えられた。

Cohort study ではないが Rotterdam Scan Study (Stroke, 33:21-25, 2002) では、60~90 歳の

痴呆のない 1077 人の一般住民を対象として全員に MRI を施行している。その結果、259 人(24%)に 1 つ以上の脳梗塞巣を認め、217 人(20%)は無症候性脳梗塞、26 人(2.4%)は症候性脳梗塞が見られたと報告している。さらに無症候性および症候性脳梗塞の罹患率の odds ratio は 1 年ごとに 8% ずつ増加していたと述べている(95% CI, 無症候性脳梗塞：1.06~1.10、症候性脳梗塞：1.04~1.13)。また、無症候性脳梗塞は女性に多く(年齢補正 odds ratio 1.4)、高血圧も無症候性脳梗塞に伴いやすいと報告している(年齢・性補正 odds ratio 2.4)。一方で、糖尿病と喫煙は無症候性脳梗塞と関連を認めなかったと述べている。我々の今回の検討においても、有意差は見られなかったものの女性では男性と比較して梗塞数が増加している傾向がみられ、Rotterdam Scan Study に近似した結果と言える。しかしながら、高血圧については我々の検討では無症候性脳梗塞の進展との間に関連性を認めなかった。

無症候性脳梗塞の進展防止に抗血小板薬が有効であるか否かについてはエビデンスが充分ではなく、明ら

かになっていないのが現状である。小林(神経進歩 45: 450-459, 2001)は前述の脳ドックの追跡結果から無症候性脳血管障害は脳梗塞だけではなく約 20%に脳出血を起こすことより、高血圧のある例では主幹動脈狭窄や心房細動のある例以外は抗血小板薬はむやみに投与すべきでないと述べている。しかしながら、今回の調査では有意差はなかったものの、1 年間での脳梗塞巣数の増加は抗血小板薬内服をしていない患者で  $2 \pm 3$ 、内服患者で  $1 \pm 5$  と平均値で比較すると大きな差を認めており、解析結果がすべてそろえば新たな結論が導かれる可能性がある。また、降圧薬の一部やスタチン系高脂血症薬は直接的な降圧作用やコレステロール値降下作用のみならず、白血球の遊走・血管内浸潤を含む動脈硬化の成立機転に作用し、脳血管障害発症のリスクを低下させるとの報告が散見されており、これら薬剤の投与も無症候性脳梗塞の進展にいかに関与するか本研究の最終結果が待たれる。

脳血管障害発症の既往の有無が脳梗塞の発症率に関与することは良く知られている。延原ら(脳卒中 18:

302-309, 1996)は CT 上ラクナ梗塞を認めた 267 例について症候性脳梗塞群(124 例)と無症候性脳梗塞群(143 例)に分けて平均約 6 年間の追跡調査を行った。その結果、症候性脳梗塞群では脳梗塞 10 例、脳出血 6 例の計 16 例 (年間発症率 2.53%) が見られたのに対し、無症候性脳梗塞群では脳梗塞 9 例、脳出血 2 例の計 11 例 (年間発症率 1.73%) であり、脳血管障害の発症が少ない傾向にあったと報告している。我々の検討では、解析した 61 例全例が脳梗塞の既往が無かったため、今後の症例の蓄積を待ち改めて検討することとしたい。

## E. 結論

本研究は症候性脳梗塞の一次予防に重点を置き、無症候性脳梗塞が症候性脳梗塞の予知因子になるかを含め本邦の実態を知ることを目的として、全国 45 施設 356 例の無症候性脳梗塞患者を対象とし 3 年間経過観察を開始した。1 年間の追跡調査において脳梗塞巣(特に 3~5 mm サイズ)数の増加を認め、PVH (傍側脳室の高吸収域) および DSWMH (深部皮質下白質の高吸収域) grade は統計学

的に有意な進行を認めた。また 1 年間の追跡調査では高血圧、総コレステロール値などの危険因子やその治療による MRI 像への影響は確認されなかった。しかし、有意差には至らなかったものの、男性と比較して女性では 1 年間で梗塞数が増加している傾向を認めた。さらに治療においても抗血小板薬および降圧薬の投与が梗塞数の増加を軽減している傾向を認めており、3 年間の追跡調査の解析結果が待たれる。

図1a 全体の年齢分布

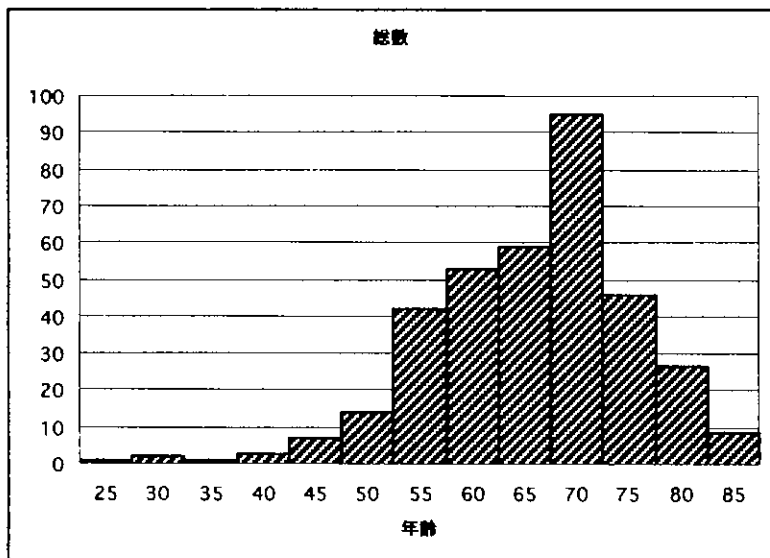


図1b 男性の年齢分布

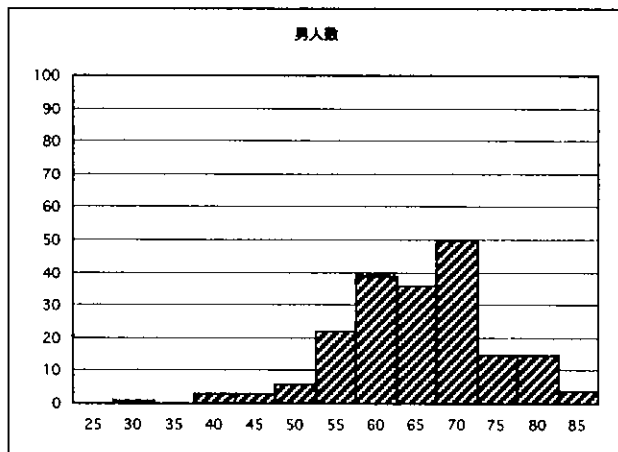


図1c 女性の年齢分布

