

脳循環自動調節能は古くて新しいテーマである。十分な血圧管理をするうえで必須の知識が多くのエビデンスを加えてまとめられている。MRIは今後さらに血流や代謝そして機能画像へと発展していく。これはすでに現実のものであり、飛躍的な進歩も期待されている。脳卒中に關与する遺伝子多型の解明も少しずつ進んでいるが、CADASILや遺伝性CAAの遺伝子異常解明は大きなインパクトを与えるものである。治療評価などの国際ハーモナイゼーションには評価の標準化が必須である。この点で日本脳卒中スケールの普及は重要である。国際的に汎用されている種々の機能評価スケールを取り上げ解説している。臨床的に使いやすい簡便な血管性うつ状態やアパシーの評価スケールも紹介している。そして最後に今後の日本の脳卒中EBMを作り出していくインフラとなる脳卒中急性期患者データバンクの必要性、意義を強調して締めくくっている。心房細動による脳塞栓が増加し、重症化している現在、循環器専門医と神経内科・外科医の連携はきわめて重要となっている。少しでも多くの脳卒中に關係する医療関係者に本書を読んで頂き、臨床に役立てて頂ければ幸いである。

2002年11月

島根医科大学第三内科教授

小林祥泰

脳卒中急性期患者データバンク

小林 祥泰

脳卒中データバンクの必要性

近年の情報技術、交通手段の進歩は、グローバル化を促進し、臨床試験についても国際的ハーモナイゼーションの必要性が強調されている。欧米ではすでに多くの大規模臨床試験が行われ、これらの結果すなわちエビデンスに基づいた治療ガイドラインが次々と発表され、EBMが促進されている。一方、わが国では医師の裁量権が重視された関係か、ガイドラインが不十分であり、またその根拠となるエビデンスもほとんどない現状である。最近になり、厚生労働省の指導により、ようやく各学会で治療ガイドライン作成が始まり、今年度中には出揃う予定である。しかし、ガイドラインを作るための日本人におけるエビデンス作成の努力をせず、ガイドラインのみを作成しても日本人に本当に適したものができるのか疑問である。日本人のデータがないために、欧米の指標に経験的根拠による修正を加えて作成される可能性が強い。最初はこれでもよいとしても、ガイドラインとして発表した以上、この治療で本当によかったのかを検証し、必要に応じ改訂していく必要がある。そのためには継続的に脳卒中急性期症例を蓄積していく全国的なデータバンク構築すなわちインフラ整備がまず必要である。

Henriques¹⁾は、脳卒中の臨床症候群と機序の多様化により、脳卒中データバンクが脳卒中に関する臨床情報を更新していくための最適の道具として重要であると述べている。米国のNINDS Stroke Data BankのSacco²⁾は、脳卒中データバンクの利点として、

- ①介入試験と異なり、治療効果に対する答えは出せないが、臨床試験のデザインや実施に際して重要な情報を提供する。
- ②データバンクの情報解析により、治療や結果として起こるイベントの頻度、対象症例数の算出に関する仮説を立てることが可能である。
- ③臨床試験に必要なプロトコルの項目を選定し、選択基準や除外基準を決定するのに役立つ、という3点を強調している。実際に米国のNINDS Stroke Data Bankでは、このような目的で多くの解析を行ってきており、脳卒中スケールの評価にも役立っている。しかし、残念ながらNINDS Stroke Data Bankは、すでに活動を停止したということである。これに対し、スイスのローザンヌ地区脳卒中データバンク³⁾は、10数年に渡ってその地区で発症したほとんどの脳卒中患者を病院

1) Henriques IL, et al: Neuroepidemiology 13: 296-300, 1994.

2) Sacco RL: Neuroepidemiology 13:275-282, 1994.

3) Liu XF, et al: Eur J Neurol 7: 459-463, 2000.

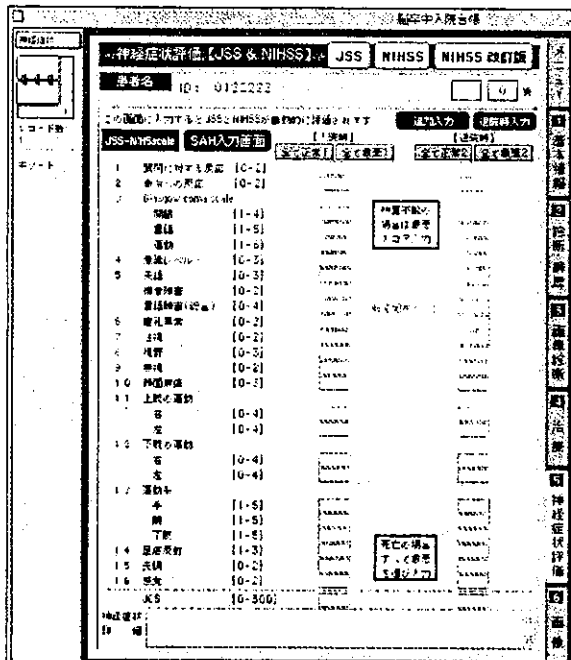


図1 JSS-NIHSS combined scale の入力画面
 ここに入力すると自動的に JSS と NIHSS が計算されて別画面に表示される。入院時と退院時の変化も計算される。(オプションを加えると合計 5 回までこのスケールを入力可能である)

ベースで登録を継続し、データを出し続けている。これは Bogousslavsky が創設以来自分でずっと担当しているためである。彼らの最近の報告として、脳卒中患者 3,901 名における ASO による間歇性跛行 219 名の検討がある³⁾。Moulin ら⁴⁾ は Besancon stroke registry における CT や MRI の画像診断を入院後 2 回以上行った 1,776 例の急性期脳梗塞の解析で、発症 3 時間以内入院例は 28.3%，6 時間以内は 48.4% としている。これは山口ら⁵⁾ による厚生省研究班による 16,000 例の解析結果や筆者ら⁶⁾ の脳卒中急性期患者データベースによる 38%，50% よりもやや低い。このように標準化されたデータは病院間のみならず、脳卒中の実態に関する国際比較に用いることが可能であり、臨床試験とくに欧米で開発された薬剤の bridging 試験の際に試験デザインを検討するために有用な情報を提供する。

4) Moulin T, et al: Cerebrovasc Dis 10: 261-271, 2000.

5) 山口武典: 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究。健康科学総合研究事業平成 12 年度研究報告書, 2001.

6) 小林祥泰: 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究。健康科学総合研究事業平成 12 年度研究報告書, 2001.

わが国の脳卒中データベースの構築経過とデータ解析結果

筆者ら⁷⁾ は 1999 年から脳卒中急性期患者データベース構築研究 (Japan Standard Stroke Registry Study: JSSRS) を開始した。当初 18 の脳卒中治療基幹施設で仕様を検討し、試行を繰り返して 2000 年度にほぼ内容項目を固定し、2001 年に version 3.0 を完成し、現在北海道から沖縄まで約 50 施設で連続症例の登録を行っている。脳卒中重症度評価は日本脳卒中学会で作成した定量的脳卒中スケール (Japan Stroke Scale; JSS) と国際的に最もよく使用されている NIH Stroke Scale (NIHSS) を採用した。

7) 小林祥泰: 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究。健康科学総合研究事業平成 13 年度研究報告書, 2002.

また、評価の手間を省くため、JSS-NIHSS combined scale (入力画面: 図 1) を作成し、ベッドサイドで評価したものをコンピューター上で入力すると、JSS

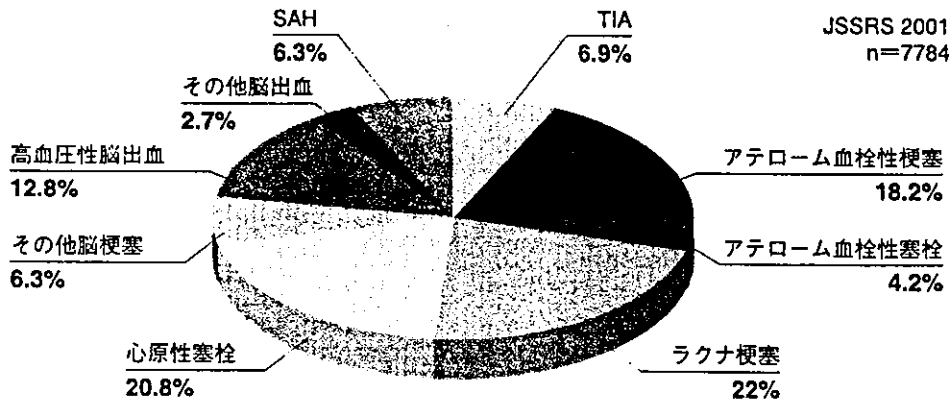


図2 厚生科学研究事業 (JSSRS 2001) で集積した脳卒中の病型別頻度

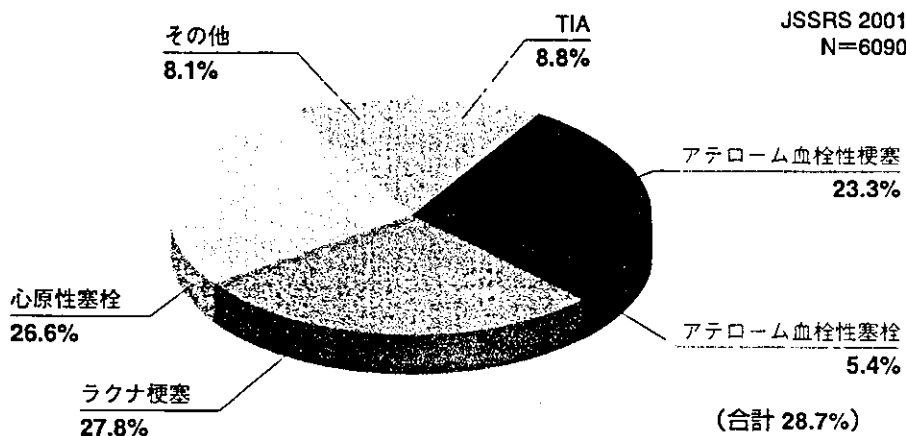


図3 JSSRS 2001 による虚血性脳卒中の病型別頻度

と NIHSS に変換されて表示されるようにした。これにより複雑な JSS の計算が瞬時に可能となり、必須項目としての脳卒中スケールの入力率はきわめて高い。診断分類は NINDS-Ⅲ を用いている。また、画像診断の入力は膨大な項目数となるのでまず、大まかな分類を選択入力し、ページを変えて血管撮影所見が表示されたビジュアルな画面で部位をチェックすることで詳細入力ができるようにしている。予後は国際的に最もよく使用されている modified-Rankin Scale を用いているが、Glasgow Outcome Scale や Barthel index も入力できるような長期予後追跡入力画面も作成してある。本データベースは各病院のデータベースとして機能し、定期的に患者個人情報自動的に消去したデータを事務局に送り集積する。

2001 年度までに集積した約 8,000 例のデータ解析による脳卒中病型別頻度では、急性期脳卒中救急診療の拠点病院が多いためか、ラクナ梗塞よりもアテローム血栓性梗塞がやや多い結果となっている (図 2, 3)。アテローム血栓性梗塞には、頸動脈や大動脈弓のアテローム潰瘍などからの塞栓すなわち artery to artery embolism も含まれる。この診断は頸部エコー検査や経食道心臓超音波検査まで行わないと困難な場合が多い。したがって、この集計で 4% にアテローム血栓性

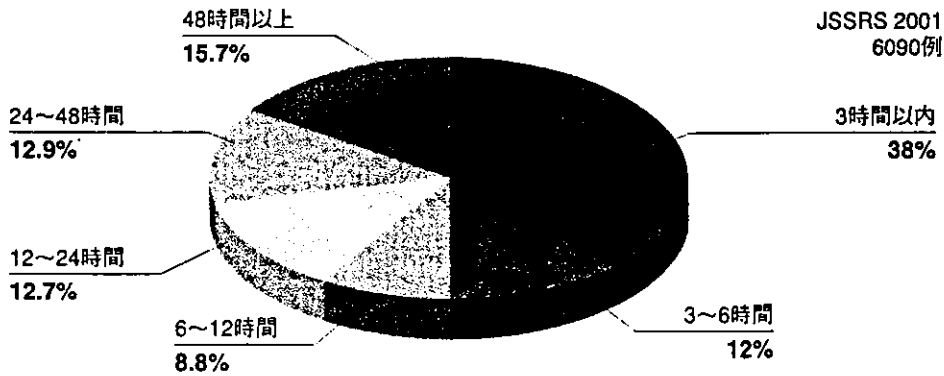


図4 脳梗塞の発症から入院までの時間の分布 (JSSRS2001)

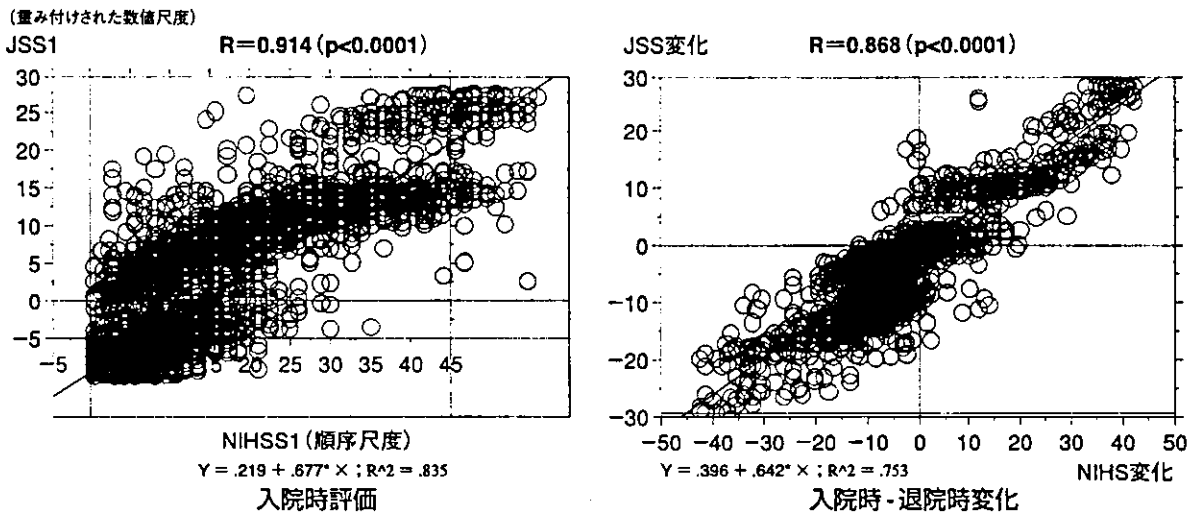


図5 急性期脳卒中患者の入院時脳卒中スケールとその変化をJSSとNIHSSの相関図としてみたもの。JSSの3つに分かれた範囲内にNIHSSのかなり広い範囲が含まれることを示している。変化に関する相関は良好である。

塞栓症が認められたことは、本研究参加施設の診断精度の高さを示している。年齢別頻度の中央値は約70歳であった。急性期脳梗塞における発症から来院までの時間の分布をみると、3時間以内が38%、6時間以内でほぼ半数を占めていた(図4)。慶應大学救急部のrt-PA適応例数の推測⁸⁾では、全国で年間約1万例としているが、筆者らの調査では、rt-PAが認可された場合にはもっと増加する可能性を示している。図5は急性期脳卒中患者の入院時脳卒中スケールとその変化をJSSとNIHSSの相関図としてみたものである。JSSの3つに分かれた範囲内にNIHSSのかなり広い範囲が含まれることを示している。JSSは意識レベルに大きなウェイトを置いているので、この3群は恐らく意識レベルのJCSの3段階と一致するものと思われる。スコアの変化に関する相関は良好である。危険因子のなかで注目されたのは、心房細動の頻度の高さであった。図6は脳梗塞患者における心房細動の年齢別頻度を示したものであるが、加齢とともに直線的に増加し

8) 山口啓二, ほか: 日本救急医学会雑誌 11: 533, 2000 (抄録).

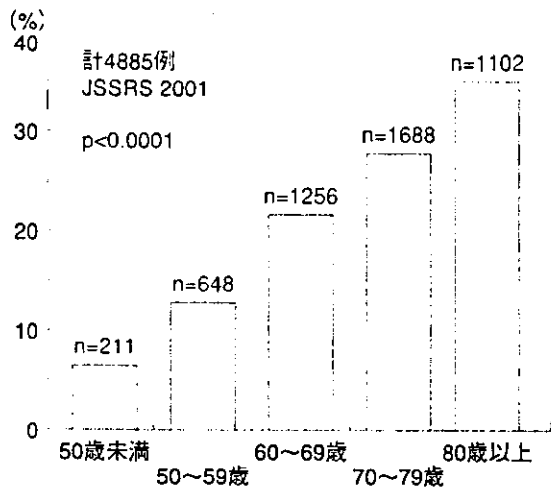


図6 脳梗塞患者における心房細動の年代別頻度加齢とともに直線的に増加している (JSSRS2001)。

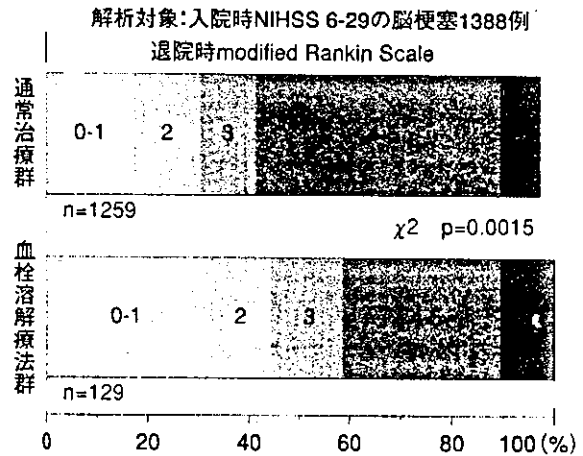


図7 脳梗塞急性期患者 (入院時重症度NIHSS 6-29) における血栓溶解療法 (tPA静注・動注, UK動注・大量静注) の効果を通常治療群と比較したもの

表1 発症3時間以内入院脳梗塞で入院時NIHSS 6-29の症例における,血栓溶解療法の有無による背景因子,脳卒中スケール,Rankinスコアなどの比較 (JSSRS 2001)
血栓溶解療法群では入院時重症度が高いが改善幅が大きく,Rankinによる予後も有意に良好である。また,NIHSSよりJSSがより鋭敏に変化を捉えている。

	血栓溶解療法群	血栓溶解療法なし群	p 値
症例数	106	583	
年齢	70 ± 10	74 ± 11	p=0.0007
発症入院時間	1.2 ± 0.8	1.4 ± 0.9	p=0.0178
入院時 JSS	13.4 ± 5.1	11.5 ± 6.0	p=0.0027
退院時 JSS	16.5 ± 6.6	14.4 ± 6.7	p=0.0033
入院時 NIHSS	7.7 ± 9.7	8.6 ± 9.1	N.S.
退院時 NIHSS	11.7 ± 14	11.7 ± 12.6	N.S.
JSS 変化	-5.7 ± 9.1	-2.9 ± 7.9	p=0.0014
NIHSS 変化	-4.7 ± 13.7	-2.6 ± 10.7	p=0.0797
m-Rankin scale	2.9 ± 2.1	3.4 ± 1.8	p=0.0117

ている。高齢者の脳塞栓が増加し予後不良者が多くなっていることと裏付ける成績である。発症3時間以内の入院時重症度 NIHSS 6-29の脳梗塞681例の予後について検討すると, Rankinスコアが3以上の予後不良例が65.6%を占めている。そこで, 脳梗塞急性期患者 (入院時重症度 NIHSS 6-29) における血栓溶解療法 (tPA静注・動注, UK動注・大量静注) の効果を通常治療群と比較してみた (図7)。その結果, 血栓溶解療法群で有意に Rankinスコアでみた予後が改善していた。さらに発症3時間以内入院脳梗塞で入院時 NIHSS 6-29の症例における血栓溶解療法の有無による背景因子, 脳卒中スケール, Rankinスコアなどの比較を行った。血栓溶解療法群では入院時重症度が高いが改善幅が大きく, Rankinによる予後も有意に良好であった。また, NIHSSよりJSSがより鋭敏に変化を捉えていることが示された (表1)。

おわりに

本システムは全国調査研究用のデータバンクとしてだけでなく、急性期脳卒中を扱う中核病院の臨床データベースとして継続的に機能するものであり、各施設において自らの脳卒中診療内容の正確な把握、全国標準の集計が容易となり、今後の医療情報開示、インフォームドコンセント推進に必要な資料作成に大きな威力を発揮すると思われる。また、現在、製薬メーカーに任せきりの脳卒中急性期治療薬についての独自の調査を短期間に行うことが可能となる。

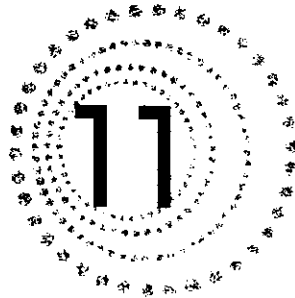
今後は学会主導のガイドライン検証研究などに役立つ、EBMのためのデータバンクとして今年中に法人化される予定の日本脳卒中協会のデータバンク部門として継続させて行くことが5月の総会で決定され、参加施設も増加している。

なお、本データバンク研究に参加してくれる有志を募集しているので、希望者は筆者まで是非連絡をして頂きたい (skdr3nai@shimane-med.ac.jp)。

■文献

- 1) Henriques IL, Bogousslavsky J: Value of stroke data banks for the analysis of clinical syndromes. *Neuroepidemiology* 13: 296-300, 1994.
- 2) Sacco RL: Interactions between stroke data banks and clinical trials. *Neuroepidemiology* 13: 275-282, 1994.
- 3) Liu XF, van Melle G, Bogousslavsky J: Heart and carotid artery disease in stroke patients with intermittent claudication. *Eur J Neurol* 7: 459-463, 2000.
- 4) Moulin T, Tatu L, et al: Role of a stroke data bank in evaluating cerebral infarction subtypes: patterns and outcome of 1,776 consecutive patients from the Besancon stroke registry. *Cerebrovasc Dis* 10: 261-271, 2000.
- 5) 山口武典: 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 健康科学総合研究事業平成12年度研究報告書, 2001.
- 6) 小林祥泰: 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 健康科学総合研究事業平成12年度研究報告書, 2001.
- 7) 小林祥泰: 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 健康科学総合研究事業平成13年度研究報告書, 2002.
- 8) 山口啓二, 堀進 悟, ほか: 脳梗塞超急性期血栓溶解療法の需要. *日本救急医学会雑誌* 11: 533, 2000 (抄録).

総論



脳卒中データバンク構想の現状と展望



はじめに

わが国は欧米に比して心筋梗塞と脳卒中の頻度が逆転している脳卒中大国であるにも関わらず、脳卒中の予防、治療などの評価と標準化に必要な Evidence based medicine (EBM) が欧米に比し、明らかに立ち遅れている。EBM を確立するためには、全国レベルの大規模かつ継続性のある脳卒中急性期患者データバンクを構築し、日本人における脳卒中の実態をリアルタイムに把握すると同時に、大規模臨床研究によりエビデンスを作成することがまず必要である。



脳卒中データバンクがなぜ必要か

近年の情報技術、交通手段の進歩はグローバル化を促進し、臨床試験についても国際的ハーモナイゼーションの必要性が強調されている。欧米ではすでに多くの大規模臨床試験が行われ、これらの結果すなわちエビデンスに基づいた治療ガイドラインが次々と発表され、EBM が促進されている。一方、わが国では医師の裁量権が重視された関係か、ガイドラインが不十分であり、またその根拠となるエビデンスもほとんどない現状である。最近になり、ようやく各学会で治療ガイドライン作成が始まり、今年度中には出揃う予定である。しかし、高血圧学会のガイドラインをみて分かるように日本人のデータがないために、欧米の指標に経験的根拠による修正を加えて作成される可能性が高い。最初はこれで良いとしても、ガイドラインとして発表した以上、この治療で本当によかったのかを検証し、必要に応じ改訂していく必要がある。そのためには継続的に脳卒中急性期症例を蓄積していく全国的なデータバンク構築といったインフラ整備がまず必須である。

Brainin¹⁾ は脳卒中データバンクに関する論文をレビューして、脳卒中データバンクは伝統的な症例蓄積と地域における発生率の臨床研究のために用いられてきたこと、この研究の最も魅力的な面の一つは、脳卒中と関連のある、あるいはない項目の共通性を探し出す研究仮説を生み出すことであるとしている。また、このような研究の原則は以下の10項目を満たすことが必要であるとしている。すなわち、診断基準、初発脳卒中の層別解析、CT検査施行率が70%以上、剖検結果の組み込み、前向き調査であること、試行期間において評価者間比較試験を行うこと、一定のスクリーニング手順と検査期間による患者登録、幅広い臨床的、探索的データ項目、1年毎の追跡調査、および手順を記載した基本計画の論文であり、このすべてを満たしている研究は1980年以来8つしかないとしている。しかし、このようなデータバンクは Framingham study、や久山町研究といった population-based の疫学研究を主眼としたものであり、筆者らが目指す脳卒中急性期患者を対象とした急性期治療研究を目的としたものとは若干異なっている。脳卒中急性期患者データバンクは病院ベースであり、正確な病型診断、発症—入院時間、重症度、画像診断、治療内容、機能予後といった脳卒中診療チームによる詳細な臨床データを連続例で集積するものである。Rothrockら²⁾ はカリフォルニア大学サンディエゴ校の stroke data base では連続500例の急性期脳梗塞の集計からラクナ梗塞27%、病型不明23%、心原性塞栓22%、アテローム血栓性/塞栓性梗塞18%、その他10%であったとしており、ラクナ梗塞と病型不明が増加傾向で、脳梗塞の病態生理が変化している可能性があるとして報告している。Stroke data base はこのような地域差や経年的変化の把握に重要な意義を持つことを強調している。

Henriques³⁾ は脳卒中の臨床症候群と機序の多様化により、脳卒中データバンクが脳卒中に関する臨床情報を更新していくための最適の道具として重要である

と述べている。病院単位の登録は、急性期の症候や特殊検査に関する脳卒中診療チームからの詳細な情報が得られる利点がある。これらの情報はより早期の臨床的および病巣診断を促進し、急性期の治療可能時間内の臨床試験への組み込みも容易にするとしている。

米国の National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Stroke Data Bank に関与している Sacco⁴⁾ は、脳卒中データバンクの利点として、

1) 介入試験と異なり治療効果に対する答えは出せないが、臨床試験のデザインや実施に際して重要な情報を提供する、

2) データバンクの情報解析により、治療や結果として起こるイベントの頻度、対象症例数の算出に関する仮説を立てることが可能である、

3) 臨床試験に必要なプロトコルの項目を選定し、選択基準や除外基準を決定するのに役立つ、

という3点を強調している。前述した Brainin⁵⁾ も病院ベースのデータバンクの有用性については同様の見解を述べている。

実際に米国の NINDS Stroke Data Bank ではこのような目的で多くの解析を行ってきており、脳卒中スケールの評価にも役立っている。脳梗塞1,276例中、中大脳動脈皮質枝領域梗塞183例の解析では病変サイズに左右差はなかったものの、病変部位には明らかな左右差があり、また同様な病変であっても症候が異なっている例が多いことが明らかとなった。このことは薬剤の治療効果を判定するのが困難な理由の一つと考えられ、脳卒中スケールによる信頼できる治療効果の評価にはサンプルサイズが相当に大きいことが必要であることを示唆すると述べている。

Moulin⁶⁾ は、Besancon stroke registry における CT や MRI の画像診断を入院後 2 回以上行った 1,776 例の急性期脳梗塞の解析で、発症 3 時間以内入院例は 28.3%、6 時間以内は 48.4% としている。これは、山口⁷⁾ による厚生省研究班による 16,000 例の解析結果や、筆者ら⁸⁾ の脳卒中急性期患者データベースによる 38%、50% よりもやや低い。また、病巣別解析で中大脳動脈全域梗塞では死亡率が 47.4% にも及ぶことを示し、詳細な病型別解析が行える病院ベースの急性期脳卒中データバンクの有用性を強調している。このように標準化されたデータは病院間のみならず、脳卒中の実態に関する国際比較に用いることが可能であり、臨床試験とくに欧米で開発された薬剤の bridging 試験の際に試験デザインを検討するために有用な情報を提供する。



わが国のデータバンク構築の現状

国際比較が重視される現在、国内の脳卒中の診断、治療に関する評価の病院間比較もできない状況が現在の日本である。なぜできないか、それは個々の施設によって言葉が違うからである。同じ日本語でも用語を統一し、国際標準の診断基準に合わせる必要がある。さらに症候の重症度評価、画像診断の分類基準など多くの基準を統一しなければデータバンクは完成しない。また、従来のように期限を限って調査用紙で集めるやり方では継続的なデータバンク構築は不可能である。

この意味で筆者ら⁹⁾ は 1999 年から脳卒中急性期患者データベース構築研究 (Japan Standard Stroke Registry Study : JSSRS) を開始した。当初 18 の脳卒中治療基幹施設で仕様を検討し、試行を繰り返して 2000 年度にほぼ内容項目を固定し、2001 年に version 3.0 を完成し、現在約 50 施設で連続症例の登録に入っている。脳卒中重症度評価は、日本脳卒中学会で作成した定量的脳卒中スケール (Japan Stroke Scale : JSS) と国際的に最もよく使用されている NIH Stroke Scale (NIHSS) を採用した。また、評価の手間を省くため、JSS-NIHSS combined scale (入力画面 : 図 1) を作成し、ベッドサイドで評価したものをコンピューター上で入力すると JSS と NIHSS に変換されて表示されるようにした。これにより複雑な JSS の計算が瞬時に可能となり、必須項目としての脳卒中スケールの入力率はきわめて高い。診断分類は NINDS-III を用いている。また、画像診断の入力は膨大な項目数となるので、まず大まかな分類を選択入力し、ページを変えて血管撮影所見が表示されたビジュアルな画面で部位をチェックすることで詳細入力ができるようにしている。必要に応じて画像を取り込む画像入力画面も附帯している。病歴・診断画面では脳卒中既往歴や危険因子などの入力漏れがないよう必須項目として内容を選択するように設定している (図 2)。予後は国際的に最もよく使用されている modified-Rankin Scale を用いているが、Glasgow Outcome Scale や Barthel index も入力できるような長期予後追跡入力画面も作成してある。

このデータベースは各病院のデータベースとして機能し、定期的に患者個人情報をすべて消去したデータを電子情報として事務局に送り集積する。標準化された電子情報なので再入力する必要はなく、統計処理も容易である。また、入力する現場の医師の労力を少しでも節減するため、データを入力すると自動的に紹介

図1 JSS-NIHSS combined scaleの入力画面

ここに入力すると自動的にJSSとNIHSSが計算されて別画面に表示される。入院時と退院時の変化も計算される（オプションを加えると合計5回までこのスケールを入力可能である）。

図2 病歴・診断や危険因子、脳卒中既往歴・家族歴などの入力画面

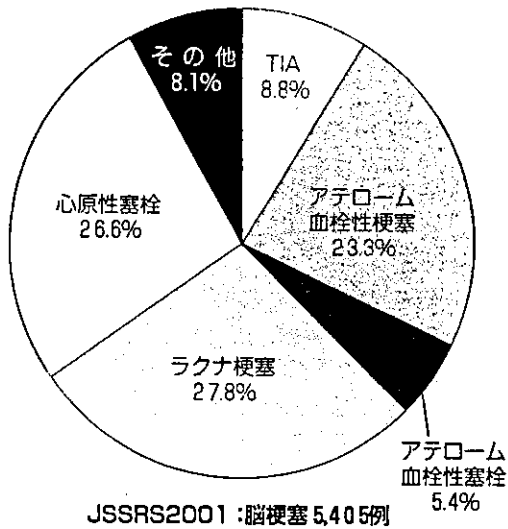


図3 厚生科学研究事業で集積した約8,000例の脳卒中の病型別頻度

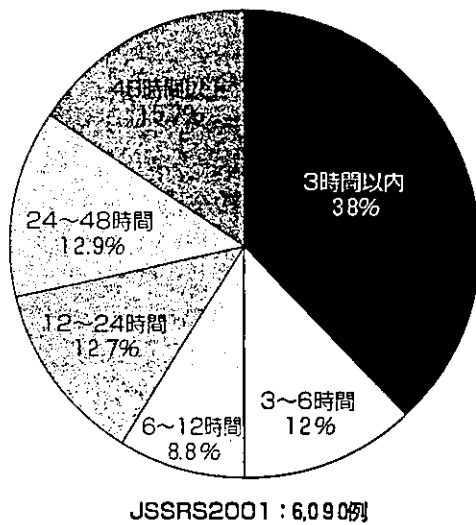


図4 脳梗塞の発症から入院までの時間の分布

状や退院時要約が完成するようになっている。

2001年度までに集積した約8,000例のデータ解析による脳卒中病型別頻度では、急性期脳卒中救急診療の拠点病院が多いため、ラクナ梗塞よりもアテローム血栓性梗塞がやや多い結果となっている(図3)。アテローム血栓性梗塞には頸動脈や大動脈弓のアテローム潰瘍などからの塞栓、すなわちartery to artery embolismも含まれる。この診断は、頸部エコー検査や経食道心臓超音波検査まで行わないと困難な場合が多い。したがって、この集計で5.4%にアテローム血栓性塞栓症が認められたことは、本研究参加施設の診断レベルの高さを示している。年齢別頻度の中央値は約70歳であった。急性期脳梗塞における発症から来院までの時間の分布をみると、3時間以内が38%、6時間以内でほぼ半数を占めていた(図4)。慶應大学救急

部のrt-PA適応例数の推測¹⁰⁾では、全国で年間約1万例としているが、筆者らの調査では、rt-PAが認可された場合にはもっと増加する可能性を示している。



脳卒中データバンクの将来展望

脳卒中データバンクの目的は、脳卒中の病態、治療および予防に関して医学的見地のみならず、行政的な見地からも全国規模で脳卒中急性期医療の実態把握、治療効果および再発等(二次予防)に関する精度の高いデータが蓄積でき、かつ速やかに集計・解析できるようなシステムを構築することにある。

現在の調査票による断面調査では精度の高い大規模調査を行うことは不可能であり、長期にわたり継続的かつ前向き急性期脳卒中実態調査を行うことを可能とするデータバンクは、医療レベル向上のみならず21世紀の医療行政においても必須のものである。

このシステムが、行政との連携を保って全国の脳卒中を扱う主要拠点病院で定点調査的に稼働すれば、年間数万人規模の急性期脳卒中患者の実態を明らかにすることも可能である。

また、わが国ではMRIなどの先進検査機器の普及率が世界のトップレベルにあり、医学的にきわめて精度の高いデータが蓄積できる。これに国際的に通用する定量評価を加えれば、国際的に最高水準の脳卒中臨床研究が可能となり、脳卒中急性期治療および二次予防に関するglobal standardを日本から提供することも可能と考えられる。

本システムは全国調査研究用のデータバンクとしてだけでなく、急性期脳卒中を扱う中核病院の臨床データベースとして継続的に機能するものであり、各施設において自らの脳卒中診療内容の正確な把握、全国標準の集計が容易となり、今後の医療情報開示、インフォームドコンセント推進に必要な資料作成に大きな威力を発揮すると思われる。脳卒中病型分布や予後の数年後の変化なども同一基準で比較できる点も大きな利点である。

さらに数万例のデータが集積されれば、その詳細な解析により、診療支援システムの構築に貢献できる可能性が高い。たとえば、今まで元気であった心房細動のある70代の男性が右片麻痺と失語をきたし、発症2時間で入院、CTでは異常がまだ見られていないといった状況を入力すると、瞬時に治療法の提示と有効率の比較が数字で示され、最善の治療法を選ぶのに参考になるシステムなどを構築することも夢ではない。

行政面では上記の急性期脳卒中の実態把握のみならず、超急性期治療と長期予後の解析から、保険診療に

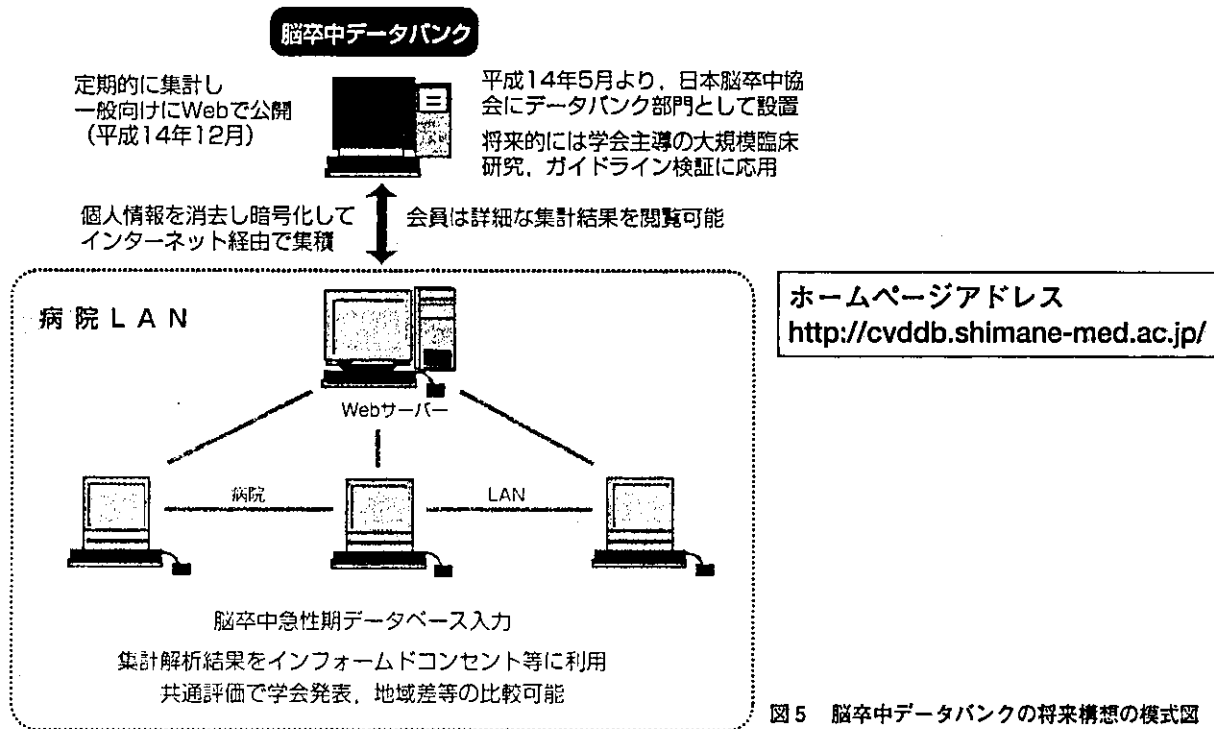


図5 脳卒中データバンクの将来構想の模式図

おける費用対効果分析を行い、診療報酬に反映させることも可能となる。また、現在、製薬メーカーに任せきりの脳卒中急性期治療薬の効果や副作用について独自の調査を短期間に行うことが可能となる。

今後は学会主導のガイドライン検証研究などに役立つ、EBMのためのデータバンクとして、法人化された脳卒中協会の附設機関として継続させて行く予定である(図5)。

おわりに

Brain Attack先進国である米国では、治療と予後改

善を目的にBrain Attack連合を設立し、脳卒中治療水準引き上げ、急性期治療の標準化を目指している。脳卒中患者が米国よりはるかに多く、診断・治療技術も進んでいるわが国がこれ以上遅れをとらないように、今年発表されるガイドラインをもとに、データバンクによるエビデンスの蓄積を通じて日本人独自のEBMを作り上げていくことが重要である。

なお、本データバンク研究に参加希望の方は私まで是非連絡をして頂きたい(E-mail: skdr3nai@shimane-med.ac.jp)。

参考文献

- 1) Brainin M: Overview of stroke data banks. Neuroepidemiology 13: 250-258, 1994
- 2) Rothrock JF, Lyden PD, Brody ML, et al: An analysis of ischemic stroke in an urban southern California population. The University of California, San Diego, Stroke Data Bank. Arch Intern Med 153: 619-624, 1993
- 3) Henriques IL, Bogousslavsky J: Value of stroke data banks for the analysis of clinical syndromes. Neuroepidemiology 13: 296-300, 1994
- 4) Sacco RL: Interactions between stroke data banks and clinical trials. Neuroepidemiology 13: 275-282, 1994
- 5) Brainin M: Research possibilities of stroke databanks. Nervenarzt 68: 116-121, 1997
- 6) Moulin T, Tatu L, Vuillier F, et al: Role of a stroke data bank in evaluating cerebral infarction subtypes; patterns and outcome of 1,776 consecutive patients from the Besancon stroke registry. Cerebrovasc Dis 10: 261-271, 2000
- 7) 山口武典: 脳梗塞急性期医療の実態に関する研究. 健康科学総合研究事業平成12年度研究報告書, 2001
- 8) 小林祥泰: 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 健康科学総合研究事業平成12年度研究報告書, 2001
- 9) 小林祥泰: 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究. 健康科学総合研究事業平成13年度研究報告書, 2002
- 10) 山口啓二, 堀 進悟ら: 脳梗塞超急性期血栓溶解療法が必要. 日本救急医学会雑誌 11: 533, 2000 (抄録)

[小林 祥泰]

第4章

脳血管障害の管理・治療

無症候性脳血管障害への対応



無症候性脳血管障害には無症候性脳梗塞・白質病変，無症候性脳出血などがある。また，無症候性脳血管病変には脳主幹動脈狭窄性病変，未破裂脳動脈瘤がある。無症候性脳梗塞の大半はラクナ梗塞であるが，これはラクナ梗塞と脳出血の予知因子である。アテローム血栓性梗塞には MRI 所見よりも脳主幹動脈病変，心原性脳塞栓には心房細動が最も重要であることを認識すべきである。危険因子を見極めて各個人に最も有利なテーラーメイド対応をすることが必要である。

はじめに

無症候性脳梗塞の診断基準¹⁾はあくまでも臨床症候と画像診断に基づいたものである。その原因として高血圧性の細動脈硬化に起因するラクナ梗塞が最も多いことはすでに周知の事実ではあるが，主幹脳動脈病変によるものや血管-血管塞栓，心原性塞栓によるものも一部混在していることも知られている。したがって，無症候性脳梗塞や白質障害の対処にあたっては画像診断のみならず，その背景にある危険因子をできるだけ詳細に検査したうえで行う必要がある。また，小さな無症候性脳梗塞は主にラクナ梗塞と脳出血の予知因子であることを認識したうえで対応する必要がある。主幹動脈狭窄や心房細動のない無症候性脳梗塞例に画一的な抗血小板薬投与はすべきでない。

● キーワード

無症候性脳梗塞
無症候性脳血管病変
無症候性脳出血
MRI
抗血小板療法

無症候性脳血管病変の頻度とその対応

無症候性脳血管病変には，動脈硬化を主体とする頸部血管を含めた脳主幹動脈の狭窄・閉塞性病変のほか，未破裂脳動脈瘤，もやもや病，脳動静脈奇形など多彩なものが含まれる。しかし，後者は脳神経外科で対応されるものなので，ここでは主幹脳動脈狭窄・閉塞についての

表1 島根難病研究所脳ドックにおける MRA (1.5T MRI) による頸部血管を除いた脳血管狭窄の頻度

血管部位	右	左	計
前大脳動脈	2 (0)	3 (0)	5 (0)
中大脳動脈 M1	16 (5)	7 (1)	23 (6)
中大脳動脈 M2	12 (2)	14 (1)	26 (3)
後大脳動脈	2 (2)	5 (2)	7 (4)
内頸動脈	35 (10)	22 (9)	5 (19)
椎骨動脈	1 (1)	0	1 (1)
脳底動脈			17 (2)
合計	36 (20)	38 (13)	136 (35)

狭窄部位数には重複あり。検討対象：脳ドック受診 715 人数値は軽度狭窄以上、() 内は中等度 (50%) 狭窄以上の血管数

MRA：磁気共鳴血管造影 (法)

み述べる。

1. 無症候性脳血管病変の頻度

脳ドック学会のアンケート調査でも極めてばらつきが大きく、脳ドックにおける信頼できる多数例のデータは報告されていない。そこで、まず筆者らの島根難病研究所脳ドックにおける成績を述べる。MR-angiography (MRA) による脳血管狭窄度判定は、軽度狭窄 (50% 未満)、中等度狭窄 [(50% 以上 70% 未満 (信号途絶なし))、高度狭窄 [70% 以上 (信号途絶あり)]、閉塞 (信号完全途絶) の 4 段階に分類した。MRA による検討は SIEMENS 社製 Symphony

1.5T[®] で撮影した 715 人を対象とした。頸部血管は超音波で検査しているためこの中には含まれていない。その結果を表 1 に示す。全体では軽度な狭窄も含めると 136 血管に狭窄性病変が見られ、その頻度は 19% (重複あり) とかなりの高率であった。しかし、MRA は血流信号を画像化しているため、狭窄病変についてはかなり過大評価することが知られており、臨床的に予防治療が問題となる 50% 以上の中等度以上狭窄について見ると 4.9% とその 4 分の 1 程度であった。

2. 無症候性脳血管病変への対応

500 例の無症候性頸部血管雑音陽性者を超音波検査で 4 年間追跡した Chambers ら²⁾ の成績では、36 例が脳卒中または一過性脳虚血発作 (TIA) を、51 例が虚血性心疾患発作を来し、45 人が死亡した。全体では脳卒中発症率は 1.7% / 年であったが、頸動脈狭窄が 75% 以上例では 5.5% / 年と有意に上昇した。脳梗塞の危険因子としては高度狭窄または進行性の頸動脈狭窄、虚血性心疾患、男性の順であったとしている。すなわち、無症候性頸部内頸動脈狭窄でも、高度な病変は脳卒中発症率を大幅に増加させることを示している。無症候性頸部血管雑音に関する Framingham の疫学調査³⁾ では、その陽性率は

一般住民の44～54歳群で3.5%，65～79歳群では7%と加齢とともに増加すること，糖尿病や高血圧例で有意に高率であることが報告されている。また，陽性群では年齢や性別を考慮しても脳卒中発症率が2倍以上であったことから，頸部血管雑音は脳卒中の予知因子であるとしている。ちなみに筆者らの脳ドックにおける予備的な検討では，頸動脈超音波検査で軽度な内膜肥厚以上の病変は，受診者957人中16.6%に認めたが，中等度以上の有意な狭窄は1.3%に過ぎず，日本人では頻度が低い可能性がある。Molloyら⁴⁾は経頭蓋超音波ドップラー検査法で60%以上の頸動脈狭窄を認めた111例（内42例は無症候性）について無症候性微小塞栓の有無と頸動脈病変の程度を検討し，脳卒中発症について前向き調査を行っている。その結果，36.9%に塞栓信号を認め，狭窄度の高度なものや潰瘍性病変陽性例で高率であった。追跡調査による虚血性発作発症率は，塞栓信号陽性例で8.10（95% CI, 1.58-41.57；P=0.01）と高率で予知因子になりうることを報告している。したがって，中等度以上の狭窄例やアテローム潰瘍形成例では抗血小板療法の適応となる。また，症例によっては内膜剝離術の適応も考慮する必要がある。プラークの性状を判定するためには頸部MRAよりも頸動脈超音波検査が有用である。狭窄病変が疑われたらまず頸部超音波検査で確認し，必要に応じて血管撮影を行う。

頭蓋内の無症候性脳血管狭窄と脳卒中発症に関する前向き研究は検索した限りでは見当たらなかった。頭蓋内血管狭窄と頸部内頸動脈狭窄では危険因子も異なっており，抗血小板療法が前者でも同様に有効かどうかは明らかでない。日本では頸部血管病変よりも頭蓋内血管病変が高率であるという報告⁵⁾もあり，今後この点についても我が国でのエビデンスを作成していく必要がある。ちなみに症候性脳梗塞276例でMRAによる中大脳動脈狭窄性病変の検討を行った高橋ら⁶⁾は，その12.9%に狭窄・閉塞を認め，その危険因子は高血圧とHbA_{1c}高値であったとしており，まずは危険因子の管理が重要である。

無症候性脳出血性病変の頻度とその対応

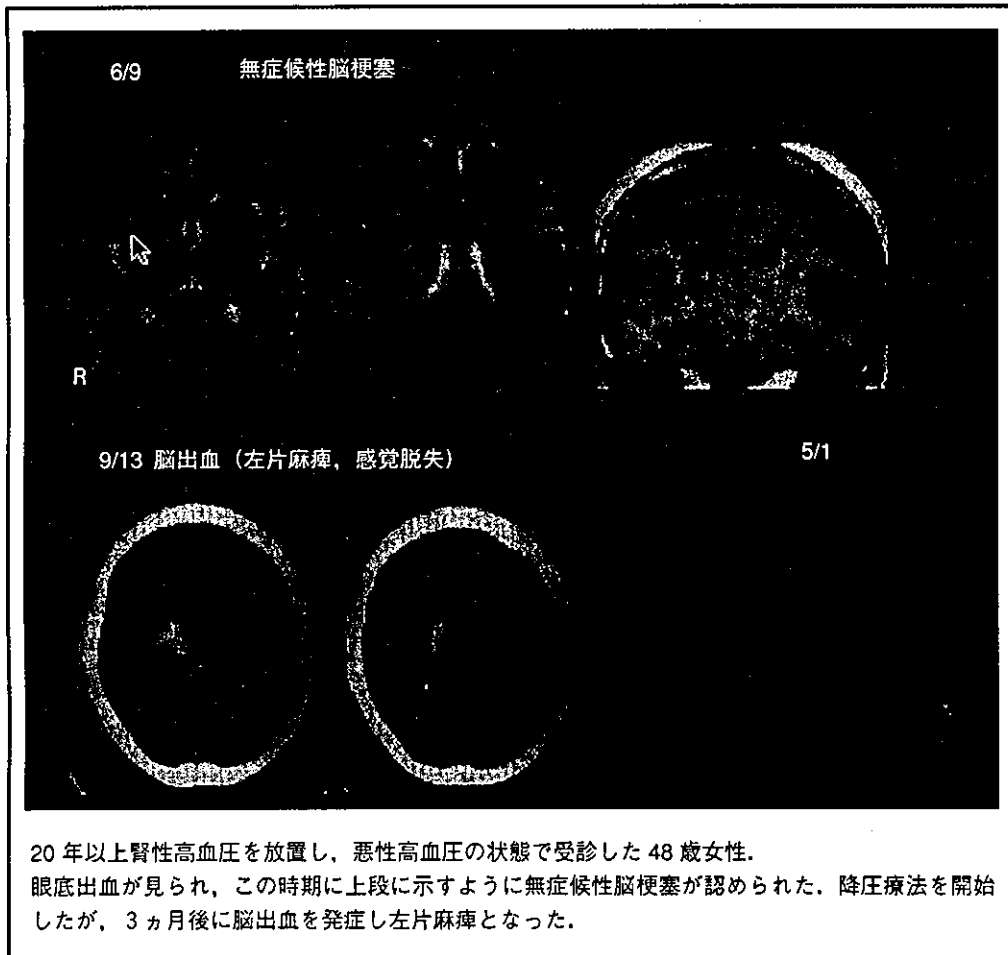
MRIでヘモシデリンを鋭敏に検出するT₂*強調撮像法が普及して以来，ラクナサイズの小出血が潜在性にまれならず見られることが知られるようになった。Kinoshitaら⁷⁾は198例の高血圧を有する脳卒

中患者（脳出血 130 例，多発性ラクナ梗塞 68 例）と年齢を一致させた健常者 66 人において T_2^* 強調画像を検討し，微小出血を示唆する T_2^* 低信号域が脳出血で 66%，多発性ラクナ梗塞では 68%，健常者でも 5% に認められたと報告し注目された。このような微小出血病変の存在が脳出血の予知因子になるかどうかはまだ不明であるが，多発性ラクナ梗塞では抗血小板療法を慎重に行う必要があることを示唆している。脳ドックでの詳細な検討はまだ報告されていない。筆者らの脳ドックにおける経験では T_2^* 撮影例は 379 人と少ないが，幸いにして，そのうち無症候性脳出血と思われる低信号を認めたのはわずか 3 人（0.8%）と極めて低頻度である。しかし，もしこれが陽性の場合には血压管理を厳重にすることが重要であり，中等度以上の頸動脈病変などを認めない限り抗血小板療法は行わない方がよい。

無症候性脳血管障害と脳卒中発症

筆者ら⁹⁹⁾が脳ドックで 1,522 人（無症候性脳梗塞の頻度 15.4%）について行った最長 10 年の調査結果では，脳卒中発症が見られたのは 44 例（2.8%）で無症候性脳梗塞群の年間発症率は 2.08%（梗塞なし群は 0.22%）であった。脳卒中の内訳は脳梗塞 31 例（ラクナ型が 80%），脳出血 8 例，くも膜下出血 3 例，内頸動脈系 TIA 2 例であった。ここで注意が必要なのは発症した脳卒中すべてが脳梗塞ではなく，くも膜下出血を除いて約 20% に脳出血が認められたことである。無症候性脳梗塞の大半を占めるラクナ梗塞は，特に基底核では高血圧性脳出血と同じ細動脈壊死に起因するものが多いことが，我が国の病理学的検討からよく知られている。したがって，図 1 のような高血圧性脳出血を来す可能性が十分にあることに留意する必要がある。脳卒中発症の危険因子は，筆者らの結果では白質障害の指標である脳室周囲高信号域（PVH）3 度以上の有意な白質病変の相対危険度が最も高く，次いで無症候性脳梗塞，高血圧，加齢（60 歳以上），脳卒中家族歴であった（表 2）。したがって，無症候性脳梗塞の定義には入っていないが白質病変が明らかな例は，無症候性脳梗塞同様に脳卒中高危険群として対処すべきである。

図1

表2 島根難病研究所脳ドックでの追跡調査における脳卒中発症の有意な危険因子 (n=1,522) (文献⁹⁾より引用)

項目	オッズ比	95%信頼限界	p値
PVH3度以上	10.615	5.04 - 22.34	<0.0001
無症候性脳梗塞	8.819	4.75 - 16.37	<0.0001
高血圧既往	4.151	2.24 - 7.7	<0.0001
年齢60歳以上	4.012	2.08 - 7.73	<0.0001
脳卒中家族歴	2.973	1.46 - 6.06	0.0027
眼底KW2以上	2.204	1.00 - 4.85	0.0493

PVH: 脳室周囲高信号域, KW: keith-wagener

無症候性脳血管障害における高血圧の対応

筆者ら⁹⁾の脳ドック受診者の追跡調査では、高度な白質障害と無症候性脳梗塞の存在が最大の脳卒中発症の危険因子であったが、いわゆる脳卒中の危険因子の中では高血圧が最も大きく関連していた。高血圧既往群で脳卒中発症率が4.56%と非高血圧群の0.9%に比し有意に高率であった(オッズ比は4.2倍)。受診時収縮期血圧を140 mmHg未満, 140~159 mmHg, 160 mmHg以上の3群に分けて脳卒中発症率を比較すると、発症率はおのおの0.74%, 1.85%, 4.56%と血圧が高いほど上昇し、特に160 mmHgで明らかに高率であった。拡張期血圧についても同様に検討したが有意差は見られなかった。無症候性脳梗塞を有する群で脳卒中発症率は明らかに高率(オッズ比8.8倍)であるが、高血圧の有無を加味して検討すると、無症候性脳梗塞があっても高血圧がない群では脳卒中発症率は4%と、両者を有する群の9.8%に比し有意に低値であった¹⁰⁾。この点に関しては、近年欧米で高齢者高血圧患者を対象に行われたSyst-Eur試験¹¹⁾ほか幾つかの高血圧に対する大規模介入試験においても、降圧による相対危険度減少が脳卒中に関してはいずれも30%以上であることから推定される。至適降圧値設定のために行われたHOT試験¹²⁾の結果では、至適血圧は収縮期138.5 mmHg, 拡張期82.6 mmHgでJカーブ現象は見られないとされている。したがって、高血圧を有する無症候性脳梗塞の対処の原則は、まず血圧を正常範囲に管理することである。白質病変についても、Fukudaら¹³⁾は高血圧管理未治療群に比して高血圧管理群で有意に軽度であったとしており、やはり早期からの高血圧管理が重要である。

無症候性脳血管障害における抗血小板薬投与の是非

心房細動のない無症候性脳梗塞に抗血小板薬を投与するかどうかについては、いまだエビデンスが十分でなく議論の多いところである。筆者らは脳ドックの追跡結果から、無症候性脳梗塞は脳梗塞だけでなく、約20%に脳出血も起すことから、高血圧のある例では、主幹脳動脈狭窄や心房細動合併例以外は抗血小板薬はむやみに投与すべきでないと考えている。その根拠の一つとして、Yamaguchiら¹⁴⁾のラク

表3 無症候性脳梗塞の対処の原則 (文献¹⁷⁾より引用)

1. 小さなラクナ梗塞のみ

脳卒中の危険因子がない場合：経過観察

高血圧、(脳卒中家族歴)がある場合：血圧管理(正常域)

高血圧に糖尿病、高脂血症合併：血圧管理(正常域)と糖尿病管理、スタチン系薬剤で高脂血症治療。抗血小板薬は血管病変の有無で適応を判定。

糖尿病、高脂血症のみで高血圧がない場合：糖尿病、高脂血症の治療。

無症候性脳出血合併の場合：血圧管理(正常域)

2. ラクナ梗塞より大きい梗塞もしくは皮質梗塞(血管検査が必須)：危険因子の厳重な管理に加えて抗血小板薬。心房細動があれば抗凝固療法。

3. 心房細動など塞栓源になる心疾患合併：危険因子の管理のうえで抗血小板薬、少量のジギタリス製剤。左房径拡大例では抗凝固療法(心エコーなどの精査が必要)。

4. 無症候性脳血管狭窄、頸動脈プラーク・潰瘍：高血圧などの危険因子の厳重な管理のうえで抗血小板薬

5. 白質病変高度例(3度以上)：血圧管理が重要。ただし、脳循環自己調節能の障害の可能性あり、持続性降圧薬で緩徐に下げる。抗血小板・抗凝固療法の効果は証明されていない。高齢者では脳アミロイドアンギオパチーにも留意。

ナ梗塞再発予防における抗血小板薬の有用性が証明されなかったことが挙げられる。アスピリンはアテローム硬化性血管疾患を有する対象で脳梗塞の相対危険度を25%減少するとされている。しかし、ごく最近のHartら¹⁵⁾によるアスピリン75~650mg/日の効果についての健常人を含む52,251人のメタアナリシスでは、心筋梗塞のみで相対危険度0.74(CI:0.68-0.82)と有意な予防効果を認めたが、脳卒中に関しては有意な効果は認められなかった(平均追跡4.6年で全体の年間脳卒中発症は0.3%)。特に低危険群ではむしろ脳卒中を増加させる傾向にあった。しかし、明らかな心血管疾患を有する高危険群では脳卒中を有意に抑制した。一方、脳出血に関しては1次予防、2次予防共に軽度ながら有意に増加させた(相対危険度1.35)としている。また、最近のMRI-T₂*撮像法による検討では、高血圧を伴う多発ラクナ梗塞や脳出血では高率に無症候性微小脳出血が存在することが明らかにされている⁷⁾。さらに、岡田ら¹⁶⁾の高血圧性脳出血65例におけるMRIの検討では、実に88%の高率に無症候性脳梗塞病巣が認められている。これらの結果から、脳梗塞予防目的のアスピリン使用は、基礎にあるアテローム硬化などの危険因子を十分勘案したうえで行うべきであり、投与するとしても75~81mg/日の少量が

望ましいと結論している。心筋梗塞予防にも高危険群でより有用であり、糖尿病などの危険因子を有する例に投与すべきとしている。

最後に、筆者の無症候性脳血管障害に対する対応をまとめたものを表3に示す。

小林 祥泰

文 献

- 1) 澤田 徹, 他: 無症候性脳血管障害の診断基準に関する研究. 脳卒中 19: 489-493, 1998.
- 2) Chambers BR, et al: Outcome in patients with asymptomatic neck bruits. N Engl J Med 315 (14): 860-865, 1986.
- 3) Wolf P A, et al: Asymptomatic carotid bruit and risk of stroke. The Framingham study. JAMA 245 (14): 1442-1445, 1981.
- 4) Molloy J, et al: Asymptomatic embolization predicts stroke and TIA risk in patients with carotid artery stenosis. Stroke 30 (7): 1440-1443, 1999.
- 5) Reed D, et al: A comparison of lesions in small intracerebral arteries among Japanese men in Hawaii and Japan. Stroke 25: 60-65, 1994.
- 6) Takahashi K, et al: "Vascular risk factors for atherosclerotic lesions of the middle cerebral artery detected by magnetic resonance angiography (MRA)." Acta Neurol Scand 100 (6): 395-399, 1999.
- 7) Kinoshita T, et al: Assessment of lacunar hemorrhage associated with hypertensive stroke by echo-planar gradient-echo T₂*-weighted MRI. Stroke 31: 1646-1650, 2000.
- 8) Kobayashi S, et al: Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke 28: 1932-1939, 1997.
- 9) 小林祥泰: 無症候性脳梗塞の臨床的意義. 神研の進歩 45: 450-460, 2001.
- 10) 小林祥泰, 他: 無症候性脳梗塞と高血圧. 脳卒中 20: 545-549, 1998.
- 11) Staessen J A, Fagar R for the systolic Hypertension-Europe (Syst-Eur) Trial investigators: Morbidity and mortality in the placebo-controlled European Trial on Isolated Systolic Hypertension in the Elderly. Lancet 360: 757-764, 1997.
- 12) Hansson L: The Hypertension Optimal Treatment study and the importance of lowering blood pressure. J Hypertens (Suppl) 17: S9-S13, 1999.
- 13) Fukuda H, et al: Differences Between Treated and Untreated Hypertensive Subjects in the Extent of Periventricular Hyperintensities Observed on Brain MRI. Stroke 26: 1593-1597, 1995.
- 14) Yamaguchi T, et al: Benefits and hazards of antiplatelet therapy in ischemic cerebrovascular disease. 脈管学 34: 279-285, 1994.
- 15) Hart R G, et al: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. Ann Intern Med 131: 492-501, 1999.
- 16) 岡田 靖, 他: 高血圧性脳出血に見られる無症候性脳血管病変. 脳卒中 14: 187-191, 1992.
- 17) 小林祥泰: 無症候性神経疾患の対処-無症候性脳梗塞-. 脳と神 53: 319-326, 2001.