

—原 著—

Stroke Care Unit 開設後一年間の急性期虚血性脳血管障害の治療成績

駒場 祐一 中嶋 信人 野村 浩一 水越 元気 角南 英子
有井 一正 西山 穰 大鳥 達雄 桂 研一郎 片山 泰朗

日本医科大学大学院医学研究科神経・腎臓・膠原病リウマチ学

日本医科大学内科学（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門）

Outcome of Patients with Acute Ischemic Stroke in the First Year after the
Establishment of a Stroke Care Unit

Yuichi Komaba, Nobuto Nakajima, Kouichi Nomura, Genki Mizukoshi,
Eiko Sunami, Kazumasa Arie, Yutaka Nishiyama, Tatsuo Otori,
Ken-ichiro Katsura and Yasuo Katayama

Department of Neurological, Nephrological and Rheumatological Science, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Division of Neurology, Nephrology, and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Abstract

A stroke care unit (SCU) was established at the Nippon Medical School Main Hospital on May 6, 2005. We performed a retrospective analysis of clinical data for patients with acute ischemic stroke. From among patients who were admitted to our ward, including the SCU, from May 6, 2005, through April 30, 2006, we selected 241 consecutive patients with acute ischemic stroke who could be classified by stroke subtype. An unfavorable outcome at that associated with a discharge was defined as modified Rankin Scale score of 3 or greater. We used logistic regression to identify factors that were independently and significantly related to an unfavorable outcome at discharge. Hypertension (odds ratio [OR]=3.446; confidence interval [CI]=1.195 to 9.934), valve disease (OR=3.694 CI=1.092 to 12.502), and NIH Stroke Scale score (OR=1.322 CI=1.175 to 1.450) were independent determinants of an unfavorable outcome at discharge. Smoking (OR=0.298 CI=0.105 to 0.848) was an independent determinant of a favorable outcome at discharge. No medical treatments were independent determinants for unfavorable or favorable outcomes at discharge. Education about stroke prevention, shortening of patient transport time, and emergency magnetic resonance imaging, including diffusion-weighted imaging, are needed to decrease the frequency of unfavorable outcomes at discharge. (日本医科大学医学会雑誌 2008; 4: 96-105)

Key word: magnetic resonance imaging

Correspondence to Yuichi Komaba, Division of Neurology, Nephrology, and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Nippon Medical School, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: komaba@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

緒言

stroke care unit (SCU) は脳卒中専門の高度集中治療病棟で、冠動脈疾患を対象とした coronary care unit (CCU) で効果が明らかになった1960年代に、脳卒中への応用としてSCUの試みが行われるようになった。また脳卒中治療体制の1つであるSCUの急性期治療に加えリハビリテーションも計画的に行っていく脳卒中専門病棟としてstroke unit (SU) も治療の場となっている。

SCUあるいはSUについてのレビューでは、SUの臨床的転帰は一般病棟と比べ有意にADL自立例が多く死亡例が少ないと報告されている¹。これらの報告を受け米国では脳卒中は心臓発作と同様にbrain attackとして認識され、time is brainという標語まで作られ発症からできるだけ早く脳卒中専門の施設に搬送することを国民に啓発し、国をあげてのキャンペーンを展開している。SCUあるいはSUの設置については、1995年のWHOヨーロッパ地域事務局とEuropean Stroke Councilによって開催された会議で、Helsingborg宣言がなされ、そのなかで2005年までの到達目標として、すべての急性脳卒中患者は、早期にSUの専門的評価と治療を受けるべきであると明記された。本邦においても脳卒中治療ガイドライン2004で、SUの設置が強く推奨されている²。

日本医科大学付属病院においても2005年5月6日からSCUが設立され、地域に率先して脳卒中の急性期治療が開始された。2005年10月には遺伝子組み換え組織型プラスミノゲン・アクティベータ (recombinant tissue-type plasminogen activator; rt-PA)³であるalteplaseの発症3時間以内の虚血性脳血管障害に対する血栓溶解療法が認可され、より迅速かつ正確な診断・治療が当SCUにも要求されるようになってきている。

今回SCU設置後に当科に入院した急性期脳卒中患者に対し、治療成績などについて分析し現状の問題点について検討したので報告する。

対象と方法

われわれは、当科の臨床データベースを用い後ろ向き統計学的検討を行った。当科を2005年5月6日-2006年4月30日までに入院となった連続脳卒中症例を対象とした。SCU開設が2005年5月6日であったため、統計学的検討は2005年5月6日からとし、SCU

が満床の場合、一般病棟に入院することもあるためSCUに入院の脳卒中例にとどまらず、一般病棟入院の脳卒中例も加え当科入院の連続脳卒中症例とした。診断は、NINDS IIIに基づき⁴SCU担当の脳卒中専門医あるいは神経内科専門医が中心でなされた。診断は入院時CTあるいは入院当日のMRI、特に拡散強調画像 (diffusion weighted image: DWI) を参考にした。麻痺、意識障害、眩暈などの脳卒中様の症状が存在するものの、脳腫瘍・脳炎・脳症・外傷・硬膜外血腫・硬膜下血腫・てんかん・代謝性疾患・耳性眩暈などの脳卒中以外の疾患が原因で入院となった場合、今回の検討より除外した。

脳卒中の分類についてはNational Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)⁴を用い来院時に臨床病型を分類し、可能な限り臨床病型分類に則した治療を行った。来院時の脳卒中の重症度評価はNIH Stroke Scale (NIHSS)⁵ (表1)にて、退院時の脳卒中の機能評価は、modified Rankin Scale (mRS)⁶ (表2)にて行った。

脳卒中のうちでも当科の特質より脳梗塞および一過性脳虚血に注目し、年齢、性別、高血圧・糖尿病・高脂血症・(発作性)心房細動・心臓弁膜症・虚血性心疾患・喫煙の有無、来院時NIHSS、発症から治療までの時間、入院日数、臨床病型、治療内容、退院時mRSについて以下のごとく検討した。高血圧・糖尿病・高脂血症・(発作性)心房細動・心臓弁膜症・虚血性心疾患についてはすでに指摘されているか今回、入院時に初めて指摘されたものとした。

1. 厚生労働科学研究費補助金による健康科学総合研究事業である「脳梗塞急性期医療の実態に関する研究 (Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration: J-MUSIC)」で公開されている1997年4月-1998年3月までの脳梗塞急性期のdata⁷と臨床病型別に比較をカイ二乗検定を用いて行った。

2. 次に退院時の脳卒中の機能評価に用いたmRSにおいて、mRSが2以下を退院重症度良好、mRSが3以上を退院重症度不良と定義し2群に分割した。

まず、性別、高血圧・糖尿病・高脂血症・(発作性)心房細動・心臓弁膜症・虚血性心疾患・喫煙・発症3時間の治療開始の有無、臨床病型分類・使用薬剤についてカイ二乗検定で、年齢・来院時NIHSS・入院日数についてはMann-Whitney testで2群間の差異を検討した。さらに上記因子のうち、退院重症度不良を決定する因子はいずれであるかをlogistic回帰分析を用い検討した。logistic回帰分析には、治療内容を考慮し分析に因子として加えた場合と、無視して因子と

表1 National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)

1a. 意識水準	<input type="checkbox"/> 0: 完全覚醒 <input type="checkbox"/> 1: 簡単な刺激で覚醒 <input type="checkbox"/> 2: 繰り返し刺激, 強い刺激で覚醒 <input type="checkbox"/> 3: 完全に無反応
1b. 意識障害_質問 (今月の月名及び年齢)	<input type="checkbox"/> 0: 両方正解 <input type="checkbox"/> 1: 片方正解 <input type="checkbox"/> 2: 両方不正解
1c. 意識障害_従命 (開閉眼, 「手を握る・開く」)	<input type="checkbox"/> 0: 両方正解 <input type="checkbox"/> 1: 片方正解 <input type="checkbox"/> 2: 両方不可能
2. 最良の注視	<input type="checkbox"/> 0: 正常 <input type="checkbox"/> 1: 部分的注視視野 <input type="checkbox"/> 2: 完全注視麻痺
3. 視野	<input type="checkbox"/> 0: 視野欠損なし <input type="checkbox"/> 1: 部分的半盲 <input type="checkbox"/> 2: 完全半盲 <input type="checkbox"/> 3: 両側性半盲
4. 顔面麻痺	<input type="checkbox"/> 0: 正常 <input type="checkbox"/> 1: 軽度の麻痺 <input type="checkbox"/> 2: 部分的麻痺 <input type="checkbox"/> 3: 完全麻痺
5. 上肢の運動 (右) *仰臥位のときは45度右上肢 <input type="checkbox"/> 9: 切断, 関節癒合	<input type="checkbox"/> 0: 90度*を10秒保持可能 (下垂なし) <input type="checkbox"/> 1: 90度*を保持できるが, 10秒以内に下垂 <input type="checkbox"/> 2: 90度*の挙上または保持ができない. <input type="checkbox"/> 3: 重力に抗して動かない <input type="checkbox"/> 4: 全く動きがみられない
上肢の運動 (左) *仰臥位のときは45度左上肢 <input type="checkbox"/> 9: 切断, 関節癒合	<input type="checkbox"/> 0: 90度*を10秒保持可能 (下垂なし) <input type="checkbox"/> 1: 90度*を保持できるが, 10秒以内に下垂 <input type="checkbox"/> 2: 90度*の挙上または保持ができない. <input type="checkbox"/> 3: 重力に抗して動かない <input type="checkbox"/> 4: 全く動きがみられない
6. 下肢の運動 (右) <input type="checkbox"/> 9: 切断, 関節癒合	<input type="checkbox"/> 0: 30度を5秒間保持できる (下垂なし) <input type="checkbox"/> 1: 30度を保持できるが, 5秒以内に下垂 <input type="checkbox"/> 2: 重力に抗して動きがみられる <input type="checkbox"/> 3: 重力に抗して動かない <input type="checkbox"/> 4: 全く動きがみられない
下肢の運動 (左) <input type="checkbox"/> 9: 切断, 関節癒合	<input type="checkbox"/> 0: 30度を5秒間保持できる (下垂なし) <input type="checkbox"/> 1: 30度を保持できるが, 5秒以内に下垂 <input type="checkbox"/> 2: 重力に抗して動きがみられる <input type="checkbox"/> 3: 重力に抗して動かない <input type="checkbox"/> 4: 全く動きがみられない
7. 運動失調 <input type="checkbox"/> 9: 切断, 関節癒合	<input type="checkbox"/> 0: なし <input type="checkbox"/> 1: 1肢 <input type="checkbox"/> 2: 2肢
8. 感覚	<input type="checkbox"/> 0: 障害なし <input type="checkbox"/> 1: 軽度から中等度 <input type="checkbox"/> 2: 重度から完全
9. 最良の言語	<input type="checkbox"/> 0: 失語なし <input type="checkbox"/> 1: 軽度から中等度 <input type="checkbox"/> 2: 重度の失語 <input type="checkbox"/> 3: 無言, 全失語
10. 構音障害 <input type="checkbox"/> 9: 挿管または身体的障壁	<input type="checkbox"/> 0: 正常 <input type="checkbox"/> 1: 軽度から中等度 <input type="checkbox"/> 2: 重度
11. 消去現象と注意障害	<input type="checkbox"/> 0: 異常なし <input type="checkbox"/> 1: 視覚, 触覚, 聴覚, 視空間, または自己身体に対する不注意, あるいは1つの感覚様式で2点同時刺激に対する消去現象 <input type="checkbox"/> 2: 重度の半側不注意あるいは2つ以上の感覚様式に対する半側不注意

表2 modified Rankin scale (mRS)

Grade 0	全く症状なし
Grade 1	症状はあるが特に問題となる障害なし (通常の日常生活および生活は可能)
Grade 2	軽度の障害 (以前の生活はできないが, 介助なしに自分のことができる)
Grade 3	中等度の障害 (何らかの介助を要するが, 介助なしに歩行可能)
Grade 4	比較的高度の障害 (介助なしに歩行や日常生活を行うことが困難)
Grade 5	高度の障害 (寝たきり, 失禁, 常に看護や注意が必要)
Grade 6	死亡

しては加えなかった場合と両方を行った。

結 果

当科の脳卒中症例の内訳を(表3)に呈示する。脳梗塞としてはアテローム血栓性脳梗塞73例, 心原性脳塞栓87例, ラクナ梗塞45例, その他脳梗塞11例, 分類不能脳梗塞1例, それ以外として一過性脳虚血25例, 脳出血3例であった。J-MUSICで公開されている1997年4月~1998年3月までの急性期脳梗塞のdataは, アテローム血栓性脳梗塞5,267例, 心原性脳塞栓3,467例, ラクナ梗塞6,146例, その他脳梗塞967例であった。さらに脳梗塞発症の危険因子の存在は, 病型別にラクナ梗塞で高血圧82.2%, その他脳梗塞で糖尿病は36.3%, その他脳梗塞で高脂血症63.6%, 心原性脳塞栓で(発作性)心房細動60.9%, 心原性脳塞栓で心臓弁膜症は18.3%, ラクナ梗塞で喫煙57.7%と最も占める割合が高かった。ラクナ梗塞で退院時予後良好(mRS2以下)な症例91.1%と最も多かった。

図1は脳梗塞を4病型に分類し性差, 高血圧, 糖尿病, 高脂血症, (発作性)心房細動, 喫煙, 発症3時間以内加療, 退院時予後良好(mRS2以下)について各病型に存在する割合を当科とJ-MUSICのdataの間で比較したものである。高血圧については当科心原性脳塞栓・当科ラクナ梗塞で, 糖尿病については当科心原性脳塞栓で, 高脂血症については当科アテローム血栓性脳梗塞・当科心原性脳塞栓・当科ラクナ梗塞・当科その他脳梗塞で, 喫煙は当科心原性脳塞栓・当科ラクナ梗塞で, J-MUSICの各病型に比較して占める割合が有意に高かった。3時間以内加療開始の占める割合はJ-MUSIC血栓性脳梗塞・J-MUSIC心原性脳塞栓・J-MUSICラクナ梗塞で, 当科の各病型に比較して占める割合が有意に高かった。当科ラクナ梗塞は,

J-MUSICラクナ梗塞に比べ退院時予後良好(mRS2以下)の占める割合が有意に高かった。

退院時予後良好群と退院時予後不良群を比較し傾向を見ると, 退院時予後良好群で女性・高脂血症・喫煙・一過性脳虚血発作・ラクナ梗塞・オザグレル治療の占める割合が有意に高く, 退院時予後不良群で(発作性)心房細動・心臓弁膜症・発症3時間以内加療・心原性脳塞栓・ヘパリン治療・エダラボン治療の占める割合が有意に高かった(表4)。また, 年齢・入院時NIHSS・入院日数は退院時予後不良群で有意に高値であった(この2群間の比較は傾向を見るだけのためであり, 後述のとおり多変量解析を行ったので, 統計の多重性については無視をした)。

logistic回帰分析による多変量解析では治療内容を無視した場合, 退院時予後を不良とする独立した因子は高血圧(オッズ比3.748), 心臓弁膜症(オッズ比3.650), 入院時NIHSS(オッズ比1.322(1点あたり)), 入院日数(オッズ比1.854(1日あたり))で, 予後良好とする独立した因子は喫煙(オッズ比0.311)であった(表5)。

治療内容を統計の因子に加えた場合, 退院時予後を不良とする独立した因子は高血圧(オッズ比3.446), 心臓弁膜症(オッズ比3.694), 入院時NIHSS(オッズ比1.305(1点あたり))で, 予後良好とする独立した因子は喫煙(オッズ比0.298)であった。治療内容についてD-マンニトール・rt-PAは, 一方の群にしか投与された症例が存在しなかったため統計より除外したが, 治療内容は予後を左右する因子とはならなかった(表6)。(臨床病型については, 一過性脳虚血発作を基準として統計を行った。)

表3 当科における臨床病型別の症例の内訳

	アテローム血栓性 (n = 73)	心原性脳塞栓 (n = 87)	ラクナ梗塞 (n = 45)	その他脳梗塞 (n = 11)	分類不能脳梗塞 (n = 1)	一過性脳虚血 (n = 25)	脳出血 (n = 3)
年齢	71.630±9.689	70.862±12.815	69.356±11.547	65.273±16.930	80	68.760±12.112	62.333±6.658
性差 (女性)	31 (42.47%)	34 (39.08%)	14 (31.11%)	4 (36.36%)	0 (0.00%)	8 (32.00%)	0 (0.00%)
高血圧	56 (76.71%)	63 (72.41%)	37 (82.22%)	3 (27.27%)	1 (100.00%)	3 (12.00%)	1 (33.33%)
糖尿病	26 (35.62%)	27 (31.03%)	12 (26.67%)	4 (36.36%)	0 (0.00%)	7 (28.00%)	1 (33.33%)
高脂血症	39 (53.42%)	31 (35.63%)	24 (53.33%)	7 (63.64%)	0 (0.00%)	14 (56.00%)	1 (33.33%)
(発作性)心房細動	5 (6.85%)	53 (60.92%)	3 (6.67%)	1 (9.91%)	0 (0.00%)	4 (16.00%)	0 (0.00%)
弁膜症	7 (9.59%)	16 (18.39%)	0 (0.00%)	1 (9.91%)	0 (0.00%)	1 (4.00%)	0 (0.00%)
虚血性心疾患	13 (17.81%)	26 (29.89%)	6 (13.33%)	1 (9.91%)	1 (100.00%)	4 (16.00%)	0 (0.00%)
喫煙	21 (28.77%)	32 (36.78%)	26 (57.78%)	4 (36.36%)	0 (0.00%)	6 (24.00%)	3 (100.00%)
入院時 NIHSS	6.219±5.767	9.494±7.557	1.200±1.254	6.818±4.468	23	1.880±2.068	1.667±1.155
3時間以内入院	4 (5.48%)	18 (20.69%)	2 (4.44%)	3 (27.27%)	0 (0.00%)	3 (12.00%)	0 (0.00%)
退院時 mRS 0～2	46 (63.01%)	45 (51.72%)	41 (91.11%)	7 (63.64%)	0 (0.00%)	24 (96.00%)	3 (100.00%)
入院日数	36.972±30.501	57.056±6.117	49.133±94.927	40.364±18.758	162	18.160±8.985	15.333±3.215

年齢・入院時 NIHSS・入院日数は、平均値 ± 標準偏差で表示した。

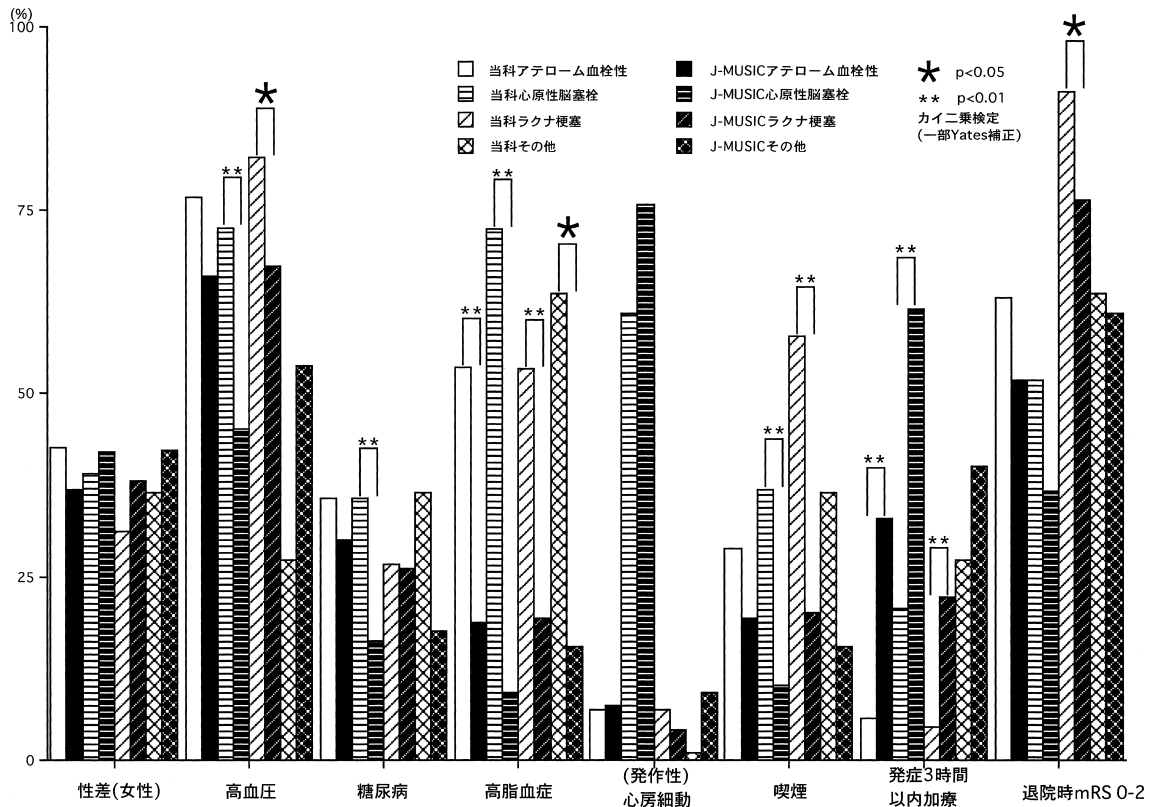


図1 病型別のパラメータにおける当科とJ-MUSICとの比較
 J-MUSICのdataは文献7による。統計学的検討はカイ二乗検定を用いて行った。

考 察

(1) 当科脳卒中とJ-MUSICのdata比較

J-MUSICで公開されている1997年4月～1998年3月までの急性期脳梗塞のdataは、北海道20病院、東北20病院、関東42病院、中部19病院、近畿18病院、中国四国18病院、九州19病院からの全国を網羅したdataである。脳梗塞15,831例からなるが16病院はSCUからの、また70病院からはintensive care unit (ICU)からのdata⁷である。したがって、比較として使用したJ-MUSICのdataは全国から集計した信頼のおける急性期脳卒中の現状をあらわしたという意味合いが強いと思われる。

当科においては心原性脳塞栓、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、その他脳梗塞の順で治療件数が多く、J-MUSICでは、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓、その他脳梗塞の順であった。当科としては、もともと重症な傾向となりやすい心原性脳塞栓が、最多という傾向であった。

J-MUSICのdataに比べ当科脳梗塞ではどの病型についても高脂血症の合併率が有意に高かったが、当科

が都内に位置しており都会の脳卒中患者が脂質が高値であるという報告に合致している⁸。

喫煙についてはJ-MUSICのdataに比べ当科心原性脳塞栓・当科ラクナ梗塞にて有意に占める割合が多かったが、当科が都内に位置しており都会の脳卒中患者で喫煙率が高いという報告に合致している⁸。ほかに、当科心原性脳塞栓・当科ラクナ梗塞にて高血圧の合併率が有意に高く、当科心原性脳塞栓にて糖尿病の合併率が有意に高いという結果から、喫煙も含めこれら合併症を発症させないような啓発をしていくことが脳梗塞の予防に大切であると思われる。

発症3時間以内の治療については、J-MUSIC血栓性脳梗塞・J-MUSIC心原性脳塞栓・J-MUSICラクナ梗塞で、当科脳梗塞に比べ占める割合が有意に多かった。発症3時間以内の脳梗塞はrt-PAのよい適応となるが、米国心臓協会(American Heart Association)が提唱⁹している「7つのD」すなわち1) detection (発見), 2) dispatch (出動), 3) delivery (搬送), 4) door (救急外来), 5) data (情報), 6) decision (決定), 7) drug (薬剤)のそれぞれ時間短縮が、血栓溶解療法症例を増やす鍵となると考えられる。1)～3)をPre-arrival (来院前)とし、4)～7)をPost-arrival (来院

表4 退院時予後良好不良群の傾向

	退院時予後良好 mRS 0～2 (n = 163)	退院時予後不良 mRS 3～6 (n = 78)	p 値
年齢	68.166 ± 10.933	74.885 ± 12.444	0.0184
性差 (女性)	54 (33.13%)	33 (42.31%)	0.02248
高血圧	122 (74.85%)	61 (78.21%)	0.5682
糖尿病	53 (32.52%)	23 (29.49%)	0.6360
高脂血症	89 (54.60%)	26 (33.33%)	0.001983
(発作性) 心房細動	32 (19.63%)	34 (43.59%)	0.00009533
弁膜症	12 (7.36%)	17 (21.79%)	0.001273
虚血性心疾患	29 (17.79%)	21 (26.92%)	0.1019
喫煙	70 (42.94%)	19 (24.36%)	0.005156
入院時 NIHSS	4.006 ± 3.818	11.872 ± 7.269	0.0007
発症 3 時間以内の治療	15 (9.20%)	16 (20.51%)	0.01413
入院日数	30.605 ± 42.988	57.410 ± 74.662	0.0089
一過性脳虚血発作	24 (14.72%)	1 (1.28%)	0.001365
アテローム血栓性	46 (28.22%)	27 (34.62%)	0.3121
心原性脳塞栓	45 (27.61%)	42 (53.85%)	0.00007247
ラクナ梗塞	41 (25.15%)	4 (5.13%)	0.0002174
その他脳梗塞	7 (4.29%)	4 (5.13%)	0.9683
高張グリセリン	151 (92.64%)	77 (98.72%)	0.09892
ヘパリン	81 (49.69%)	57 (73.08%)	0.0005964
エダラボン	74 (45.40%)	53 (67.95%)	0.001036
オザグレレ	99 (60.74%)	27 (34.62%)	0.0001456
アルガトロバン	10 (6.13%)	9 (11.54%)	0.1253
D-マンニトール	0 (0.00%)	3 (3.85%)	0.05760
低分子デキストラン	1 (0.61%)	4 (5.13%)	0.06912
ウロキナーゼ	3 (1.84%)	1 (1.28%)	0.8480
rtPA	0 (0.00%)	5 (6.41%)	0.5377

カイ二乗検定 (期待値に 5 以下の数がある場合のみ Yates 補正を行った) および Mann-Whitney 検定で統計学的検討を行った. $p < 0.05$ を統計学的有意とし斜体で表示する.

後) としている. 今回, そのいずれかの時間が長かったため発症 3 時間以内の脳梗塞治療が当科で少なかったと考えられるが, それぞれの詳細な時間のデータを持っているわけではないため原因がどこにあるかは明確ではない. しかし, 血栓溶解療法症例を増やすためには Pre-arrival なファクターとして脳梗塞の発症早期に来院することの重要性を啓発することが必要であり, (3) で後述するが Post-arrival なファクターとして院内での治療までの時間短縮のため, さらなる努力, 改革が必要と考えられる.

入院時 NIHSS の比較は今回不可能であったが, J-MUSIC ラクナ梗塞に比べ当科ラクナ梗塞で退院時予後良好例の占める割合が有意に高いことは特筆すべきことであろう.

(2) 退院時予後に関係する因子

高血圧, 心臓弁膜症, 入院時 NIHSS, 入院日数は, 脳梗塞の予後不良とする因子であった. 入院時 NIHSS

は, 脳梗塞の予後と相関性の高い因子で, 多くの脳梗塞をテーマにした臨床系論文でも同様の傾向が見られる. 高血圧は, 発症した脳梗塞を悪化させるというよりは, もともと発症時より重症でそのため予後も不良となるような脳梗塞と相関が高いと考えられる. 心臓弁膜症は, 特に心原性塞栓症のような発症時より重症な脳梗塞を発症させるだけでなく, 治療にしばしば投与される抗浮腫薬は高浸透圧であるため循環血液量増加を来し¹⁰ 弁膜症では容易に心不全となりやすいことも退院時予後不良の要因となっていると思われる. 予後の評価は入院より一定期間 (通常 3 カ月) をおいて検討することが多いが電話インタビューなどを行わなければならないため, 今回, 予後を退院時予後として検討し, これを調整する意味合いもあり入院日数を因子の一つに入れ検討をした. 入院日数については, 脳卒中後の機能の良い症例ほど早い退院となり機能の不良の症例ほど転院を待つということになるため, 見かけ上は退院時予後を決定する因子となったと思われる

表5 多変量解析による退院時予後を不良とする因子（治療内容を含まない）

	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値
年齢	1.035 (0.995 ~ 1.076)	0.0885
性差 (女性)	0.761 (0.315 ~ 1.837)	0.5435
高血圧	3.748 (1.289 ~ 10.894)	0.0152
糖尿病	0.979 (0.399 ~ 2.402)	0.9638
高脂血症	0.649 (0.277 ~ 1.519)	0.3189
(発作性) 心房細動	1.142 (0.379 ~ 3.442)	0.8136
弁膜症	3.650 (1.146 ~ 11.633)	0.0285
虚血性心疾患	1.385 (0.504 ~ 3.805)	0.5280
喫煙	0.311 (0.114 ~ 0.844)	0.0218
入院時 NIHSS	1.322 (1.192 ~ 1.465)	< 0.0001
3 時間以内入院	1.854 (0.557 ~ 6.167)	0.3141
入院日数	1.007 (1.000 ~ 1.014)	0.0428
一過性脳虚血発作	1	
アテローム血栓性	6.970 (0.740 ~ 65.628)	0.0897
心原性脳塞栓	5.368 (0.530 ~ 54.397)	0.1549
ラクナ梗塞	1.199 (0.097 ~ 14.774)	0.8874
その他脳梗塞	10.617 (0.671 ~ 167.966)	0.0935

logistic 回帰分析で統計学的検討を行った。p < 0.05 を統計学的有意とし斜体で表示する。

表6 多変量解析による退院時予後を不良とする因子（治療内容を含む）

	オッズ比 (95% 信頼区間)	p 値
年齢	1.034 (0.993 ~ 1.077)	0.1065
性差 (女性)	0.824 (0.330 ~ 2.053)	0.6772
高血圧	3.446 (1.195 ~ 9.934)	0.0220
糖尿病	0.966 (0.381 ~ 2.451)	0.9426
高脂血症	0.523 (0.208 ~ 1.319)	0.1698
(発作性) 心房細動	0.932 (0.274 ~ 3.174)	0.9105
弁膜症	3.694 (1.092 ~ 12.502)	0.0356
虚血性心疾患	1.680 (0.564 ~ 5.002)	0.3513
喫煙	0.298 (0.105 ~ 0.848)	0.0233
入院時 NIHSS	1.305 (1.175 ~ 1.450)	< 0.0001
3 時間以内入院	1.431 (0.390 ~ 5.248)	0.5890
入院日数	1.007 (0.999 ~ 1.015)	0.0712
一過性脳虚血発作	1	
アテローム血栓性	8.324 (0.788 ~ 87.894)	0.0780
心原性脳塞栓	4.583 (0.390 ~ 53.901)	0.2261
ラクナ梗塞	1.896 (0.131 ~ 27.528)	0.6392
その他脳梗塞	18.762 (0.961 ~ 366.455)	0.0532
高張グリセリン	1.358 (0.124 ~ 14.847)	0.8020
ヘパリン	2.186 (0.778 ~ 6.068)	0.1331
エダラボン	1.392 (0.593 ~ 3.267)	0.4476
オザグレール	0.935 (0.290 ~ 3.010)	0.9103
アルガトロバン	1.006 (0.1757 ~ 5.802)	0.9943
低分子デキストラン	2.425 (0.113 ~ 52.183)	0.5714
ウロキナーゼ	0.175 (0.008 ~ 3.723)	0.2639

logistic 回帰分析で統計学的検討を行った。p < 0.05 を統計学的有意とし斜体で表示する。

る。喫煙に対しては脳梗塞発症させる因子としてすでに知られている¹¹が、今回なぜ喫煙が退院時予後良好に働くかは不明である。

治療についてD-マンニトール・rt-PAは、退院時予後不良群にしか症例が存在しなかったため統計より除外した。rt-PA投与については、DWIと脳灌流MRI画像を用い急性期脳梗塞周囲の可逆的虚血部位が存在すると認められた症例が良い適応となる¹²が、特に後者は急性期に行うことが当施設では難しいため今後の課題となるであろう。ほかの治療薬について簡単に紹介すると濃グリセリン・D-マンニトールはともに抗浮腫薬である。濃グリセリン静脈内投与は、心原性脳塞栓・アテローム血栓性梗塞のような頭蓋内圧亢進を伴う脳梗塞急性期に推奨される¹³⁻¹⁶が、D-マンニトールは脳梗塞急性期に使用を考慮してもよいものの十分な科学的根拠はない¹⁷とされている。エダラボンは脳保護作用を有し脳梗塞（血栓症、塞栓症）急性期に投与することが勧められている¹⁸。オザグレレは急性期（発症5日以内）の脳血栓（心原性脳塞栓症を除く）患者の抗血小板療法として推奨されている¹⁹。発症48時間以内の脳梗塞では、ヘパリンを使用し抗凝固療法を行うことを考慮してもよいが、十分な科学的根拠はないとされている²⁰。発症48時間以内で病変最大径1.5cmを超す脳梗塞（心原性脳塞栓症を除く）に選択的トロンビン阻害薬アルガトロバンが推奨されている^{21,22}。今回の検討では、治療内容を因子に加えてもこれら因子が退院時予後に関与する結果とはならなかった。これは今回の検討が前向き randomized trialではなく後ろ向きの検討である点、症例数が少ない点などがあげられると思われる。したがって、後者については数年間の症例の蓄積が必要と思われる。

(3) SCUにおける現状の問題点

前述のとおり発症3時間以内の脳梗塞はrt-PAのよい適応となるが発症3時間以内に治療にあたることのできる症例が少なかった。症例の全身状態、脳卒中重症度の評価においてはSCUチームが発足し迅速に対応できるようになり、またこれら評価は検査の待ち時間に平行して行われる。したがってPost-arrivalとして症例来院から治療方針を決定し薬剤投与までには、DWIを含むMRIが治療前に撮像が行えない点もさることながら、CT開始までの待ち時間の短縮、血液 dataの報告までの時間の短縮で、発症3時間以内の治療症例をいかに増やすかの問題を残していると考えられる⁹。

まとめ

1. 当科入院の脳梗塞とJ-MUSICの脳梗塞急性期のdataと臨床病型別に比較を行った。
2. 当科入院の脳梗塞および一過性脳虚血において退院時予後に関係する因子を検討した。
3. 脳梗塞発症の予防に対する啓発および脳梗塞発症の早期来院の重要性に対する啓発が必要であると考えられた。
4. 喫煙は退院重症度良好にする因子であるがその理由については不明であった。
5. 治療内容の検討についてはさらに数年間の症例の蓄積が必要と思われた。

文献

1. Stroke Unit Trialists Collaboration: How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke* 1997; 28: 2139-2144.
2. 篠原幸人, 吉本高志, 福内靖男, 石上重信編集: *Stroke Care Unit (SCU) または Stroke Unit (SU)*. 脳卒中治療ガイドライン2004, 第1版, pp14-15.
3. NINDS rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581-1587.
4. Special report from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Classification of cerebrovascular diseases III. *Stroke* 1990; 21: 637-676.
5. Goldstein LB, Bertels C, Davis JN: Interrater reliability of the NIH Stroke Scale. *Arch Neurol* 1989; 46: 660-662.
6. Bonita R, Beaglehole R: Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after stroke. *Stroke* 1988; 19: 1497-1500.
7. Kimura K, Kazui S, Minematsu K, Yamaguchi T: for the Japan Multicenter Stroke Investigators' Collaboration (J-MUSIC): Analysis of 16,922 patients with acute ischemic stroke and transient ischemic attack in Japan. A hospital-based prospective registration study. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 47-56.
8. Nishi N, Sugiyama H, Kasagi F, Kodama K, Hayakawa T, Ueda K, Okayama A, Ueshima H: Urban-rural difference in stroke mortality from a 19-year cohort study of the Japanese general population: NIPPON DATA80. *Soc Sci Med* 2007; 65: 822-832.
9. Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 7: the era of reperfusion: section 2: acute stroke. The American Heart Association in collaboration with the International Liaison Committee on Resuscitation. *Circulation* 2000; 102 (suppl 1): I204-216.
10. Broderick JP, Hacke W: Treatment of acute ischemic stroke: Part II: neuroprotection and medical management. *Circulation* 2002; 106: 1736-1740.
11. Shinton R, Beevers G: Meta-analysis of relation

- between cigarette smoking and stroke. *BMJ* 1989; 298: 789-794.
12. Albers GW: Expanding the window for thrombolytic therapy in acute stroke. The potential role of acute MRI for patient selection. *Stroke* 1999; 30: 2230-2237.
 13. Yu YL, Kumana CR, Lauder IJ, Cheung YK, Chan FL, Kou M, Fong KY, Cheung RT, Chang CM: Treatment of acute cortical infarct with intravenous glycerol. A double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke* 1993; 24: 1119-1124.
 14. Bayer AJ, Pathy MS, Newcombe R: Double-blind randomised trial of intravenous glycerol in acute stroke. *Lancet* 1987; 1: 405-408.
 15. 福内靖男, 平井秀幸, 伊藤圭史, 峯 徹, 村瀬活郎, 奈良昌治, 斉藤佳雄, 沢田 徹, 塩原隆造, 高木康行, 田村武司, 儀武三郎: 高張グリセロール静脈内投与による神経疾患の治療—I. 10% (W/V) グリセロール加生理食塩液 (CG-A2P) の臨床効果について—。臨床と研究 1978; 55: 929-937.
 16. 後藤文男, 田崎義昭, 福内靖男: 高張グリセロール静脈内投与による神経疾患の治療—II. 10% (W/V) グリセロール, 5% (W/V) フラクトース加生理食塩液 (CG-A30) の臨床効果について—。臨床と研究 1978; 55: 2327-2335.
 17. Berezki D, Lui M, Prado GF, Fekete I: Cochrane report: A systematic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. *Stroke* 2000; 31: 2719-2722.
 18. 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* 2003; 15: 222-229.
 19. 大友英一, 杳沢尚之, 小暮久也: 脳血栓症急性期における OKY-046 の臨床的有用性. プラセボを対象とした多施設二重盲検試験. 臨床医薬 1991; 7: 353-388.
 20. The International Stroke Trial (IST): A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischemic stroke. *Lancet* 1997; 349: 1569-1581.
 21. 田崎義昭, 小林祥泰, 東儀英夫, 大友英一, 後藤文男, 荒木五郎, 小玉隆一, 神田 直, 伊藤栄一, 澤田 徹, 藤島正敏, 佐久間昭, 津谷喜一郎, 菅 信一: 脳血栓症急性期に対する抗トロンビン薬 MD-805 の臨床的有用性プラセボを対照とした多施設二重盲検群間比較試験. 医学のあゆみ 1992; 161: 887-907.
 22. Kobayashi S, Tazaki Y: Effect of the thrombin inhibitor argatroban in acute cerebral thrombosis. *Semin Thromb Hemonst* 1997; 23: 531-534.

(受付: 2007年11月1日)

(受理: 2008年1月31日)
