



Title	Different Predictors of Neurological Worsening in Different Causes of Stroke
Author(s)	山本, 晴子
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/41266">https://hdl.handle.net/11094/41266</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	山 本 晴 子
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 14266 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 11 年 2 月 12 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 名	Different Predictors of Neurological Worsening in Different Causes of Stroke (脳卒中急性期にみられる症状進行の予測因子に関する臨床的検討)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 堀 正二 (副査) 教 授 柳原 武彦 教 授 西村 恒彦

### 論 文 内 容 の 要 旨

#### [目的]

脳卒中の初発症状発現後、数時間～数日かけて運動麻痺などの神経症状が増悪する、いわゆる症状進行の現象は、脳卒中急性期を診療する際にしばしば経験される。既に1950年代には臨床報告がなされ、その後も臨床家の議論的となつたが、progressive stroke, stroke in progression, deteriorating strokeなど様々な名称で呼ばれ、定義も研究者によりまちまちでその病態は明らかでない。しかし、症状進行のみられた患者は、発症後早期に症状が安定した患者よりも、生命予後、機能的予後ともに不良であることは明らかで、病態解明と有効な治療法の確立が望まれている。

これまでにも症状進行のメカニズムや危険因子を検討した報告は散見されるが、各報告の結果は一定ではない。これには、症例数、病型の均一性、施行された検査などが必ずしも十分でないことも関与していると思われる。本研究では、個々の症例の詳細な臨床データを持つ大規模 data bank である Lausanne Stroke Registry を用いて、脳梗塞急性期の症状進行の臨床的特徴を分析し、予測因子を検討した。

#### [方法ならびに成績]

##### 1) 対象

1982年より1996年に、ローザンヌ大学病院神経内科に初発脳卒中の診断で入院し、Lausanne Stroke Registry に登録された患者。

##### 2) 方法

Lausanne Stroke Registry では、神経症状を点数化して表現する「神経症状スコア」は使用せず、入院後、脳卒中を専門とする神経内科医の定期的な診察により、意識レベルを含むいかなる神経症状でも増悪が認められれば、また入院前でも信頼できる観察者（家庭医など）により神経症状の増悪が確認された場合には、症状進行があったと判断された。発症から症状進行が始まった時間も記録された。

脳卒中は、頭部 CT 所見を元に、脳出血と脳梗塞に分類した。更に、脳梗塞は、心原性脳塞栓と非塞栓性脳梗塞の 2

群に分類した。非塞栓性脳梗塞は、病因別に、主幹動脈病変(主幹動脈に>50%狭窄あるいは閉塞、または≤50%狭窄と2個以上の動脈硬化危険因子)、細動脈病変(主幹動脈に病変なく、1個以下の危険因子)、分類不能及び他の原因の3群に分類した。また、非塞栓性脳梗塞の病変部位として、内頸動脈皮質枝領域、椎骨脳底動脈領域、深部白質の3群に分類した。

脳卒中の危険因子として、高血圧(発症前血圧>160/90 mmHg)、糖尿病(発症以前の空腹時血糖値>5.6 mmol/L)、喫煙歴、高脂血症(血中総コレステロール値>6.5 mmol/L)、一過性脳虚血発作(TIA)(脳卒中と同じ血管領域のもの)の既往について検討した。

退院時機能障害は、1；障害なし、2；軽度障害あり(病前と同じ活動性)、3；中等度障害あり(活動性はやや落ちる)、4；重度障害あり(活動性が著明に低下)、5；死亡の5段階に分類した。

連続データは Wilcoxon's rank sum test、非連続データはカイ二乗検定でそれぞれ分析し、有意水準は  $p < 0.05$  とした。次に上記の分類で有意であった因子について、logistic multiple regression model を用いて、各因子の独立性を検討した。

## 2) 成績

同時期に Lausanne Stroke Registry に登録された全患者は、3038人(男性1889人、女性1149人、平均年齢 $62.7 \pm 14.7$ 才)、うち脳出血300人、心原性脳塞栓770人、他の脳梗塞1968人であった。症状進行は全体の29%にあたる892人にみられた。心原性脳塞栓の患者では、他の2疾患の患者に比べて、症状進行を呈する患者が有意に少なかった( $p < 0.0001$ )。このように、疾患によって症状進行の出現に違いがみられたため、予測因子の検討は非塞栓性脳梗塞患者群に限って行った。

症状進行と危険因子及び臨床所見との関連を、非塞栓性脳梗塞患者全体(1968人)と、主幹動脈病変群(550人)、細動脈病変群(851人)の各群について検討した。

危険因子の検討では、非塞栓性脳梗塞群全体では、症状進行を呈した症例は、安定型脳梗塞の症例に比べて、高齢者(65才以上)と、同側のTIAの既往を持つものが少なかった。主幹動脈病変群ではこのような傾向はなかったが、細動脈病変群では同様の傾向が認められ、更に、高血圧、糖尿病が有意に多かった。

臨床所見の検討では、非塞栓性脳梗塞群全体では、症状進行を呈した症例は、安定型脳梗塞の症例に比べて入院時意識レベル低下と同側の内頸動脈病変が多く、両側病変も有意に多かった。主幹動脈病変群、細動脈病変群のいずれの群でも症状進行を呈した症例は、安定型脳梗塞の症例に比べて入院時意識レベル低下と両側病変が多かったが、同側の内頸動脈病変に関してはどちらの群でも有意差を認めなかった。

主幹動脈病変群と細動脈病変群の各群において、上記の univariate analysis で有意差のあった因子の独立性を logistic multiple regression model で検討した。主幹動脈病変群では、意識レベルの低下と椎骨脳底動脈領域内病変の2因子が独立していた。細動脈病変群では、病変が内頸動脈皮質枝領域にないこと、意識レベルの低下、TIAの既往がないこと、高血圧、それに非高齢者(65才未満)の5因子が独立していた。これら独立因子を用いて、各群における症状進行の予測スコアを構成してみたが、predictive value は主幹動脈病変群で63%、細動脈病変群で58%であった。

予後については、どの群においても症状進行の出現が退院時予後不良と有意に相関していた。

## [総括]

- 1) 症状進行は、非塞栓性脳梗塞や脳出血に比し、心原性脳塞栓で有意に少なかった。
- 2) 非塞栓性脳梗塞でも、病因によって症状進行に関する危険因子に違いがみられた。
- 3) 症状進行の出現は、どのタイプの脳梗塞でも、予後不良の兆候であった。
- 4) 症状進行のメカニズムは単一ではなく様々な因子が関与していると思われるが、個々の因子を速やかに検索し同定することが症状進行の予測ひいては治療のために重要であると思われた。

## 論文審査の結果の要旨

近年、新しい薬剤の開発とともに脳卒中の急性期治療の必要性が注目を集めているが、その推進のためにも急性期病態の究明が必須となっている。特に脳卒中発症後に一部の患者で目にする神経症状の進行は、以前より臨床医の間で注目されるとともに、数々の努力が払われてきたにも関わらず、未だ効果的、統一的治療をみないのが現状である。本研究はこの臨床症状に的を絞って、その臨床的特徴を明らかにするとともに、早期予測の可能性を探ったものである。

本研究では従来と異なり、詳細な臨床データを基に各症例の臨床病型を明確にし、病因の均一な多数例を用いてデータ解析を行っている。この手法によって、虚血性脳卒中でも塞栓性機序では症状進行が出現しにくいこと、また非塞栓性脳梗塞の中でも、脳主幹動脈病変群と細動脈病変群では症状進行に関わる危険因子が異なることを明らかにした。一方全ての病型群において、症状進行が予後不良につながる要因であることを特定し、症状進行の早期治療の重要性をより明確に示した。

以上の点より、本研究は博士（医学）の学位授与に値すると考えられた。