

【第133回生涯教育講座】

地域医療の現場における出血性脳梗塞の臨床像

やま	がた	しん	ご ¹⁾	おか	だ	かず	のり ²⁾	たけ	だ	ふみ	のり ³⁾
山	形	真	吾 ¹⁾	岡	田	和	悟 ²⁾	武	田	文	徳 ³⁾
はま	ぐち	しゅん	いち ¹⁾	たか	はし	のぶ	ゆき ¹⁾	き	じま	つね	たか ¹⁾
濱	口	俊	一 ¹⁾	高	橋	伸	幸 ¹⁾	木	島	庸	貴 ¹⁾
やま	ぐち	みね	かず ¹⁾	ほん	だ		さとし ¹⁾	まき	いし	てつ	や ⁴⁾
山	口	峰	一 ¹⁾	本	田		聡 ¹⁾	牧	石	徹	也 ⁴⁾

キーワード：出血性脳梗塞/出血性変化，進行性脳梗塞，地域医療

要 旨

県央地域のの中核病院である大田市立病院において，平成18年から令和3年までの過去16年間に虚血性脳血管障害のために入院した症例は2,005例あり，そのうち出血性梗塞を呈した138例について，その臨床像を第一期8年間及び第二期8年間に分けて検討した。脳梗塞の病型は，心原性脳塞栓によるものが最も多く6，7割を，アテローム血栓性梗塞によるものが約3割を占め，圧排効果を有する血腫を呈する症例のほとんどは心原性脳塞栓によるものであった。第一期の分析では，出血性移行は，発症2日以内に約半数，発症から6～9日に約2割の例が生じており，発生時期は2峰性の分布をとった。前半第一期に比べ，後半第二期において，出血性変化はより軽度を示すものが多くを占め，治療法の変化を含めた背景因子の関わりが推察された。

はじめに

出血性梗塞は虚血発作後に生じた出血性変化であり，経過中に生じた出血性変化によってはその後の治療の変更を余儀なくされることも少なくない。また，直接作用型経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant: DOAC）の普及により，ワーファ

リンに比して高度の頭蓋内出血例の減少している可能性が示される一方¹⁾，血栓溶解や機械的血栓回収などの再灌流療法の実施に伴い出血性梗塞化の頻度は上昇すると言われている。また，人口高齢化による心房細動の有病率の高まりのため，心原性脳塞栓の増加も推察される。大田市立病院は県央二次医療圏にある中規模病院で，現在は，療養，感染症病床を含む229床で運営されている。脳梗塞の診療をとりまく情勢も変化中，自院の受療統計を見直し，出血性梗塞の臨床像について検討した。広大な中山間地を抱える過疎的地域に立地する中核病院という位置付けの施設におい

Shingo YAMAGATA et al.

1) 島根大学医学部大田総合医育成センター

2) 大田シルバークリニック

3) 大田市立病院内科

4) 島根大学医学部総合医療学講座

連絡先：〒694-0063 島根県大田市大田町吉永1428-3

島根大学医学部大田総合医育成センター

て、出血性梗塞の状況を分析しその対応についても検討した。

目 的

虚血性脳血管障害診療の中で問題となることも多い出血性梗塞に着目し、その病像を明らかにすることを調査の目的とした。合わせて、経年的な診療体制との関連についても考察した。

対 象 と 方 法

平成18年(2006年)から令和3年(2021年)までの16年間に大田市立病院に入院した虚血性脳血管障害の患者が対象である。虚血性脳血管障害のため入院した症例は、この16年間において、2,005例あり。平成18年(2006)年1月1日から平成25年(2013年)12月31日までの8年間の第一期、平成26年(2014年)1月1日から令和3年(2021年)12月31日までを第二期として期間を分けて検討した。

出血性変化は、CTあるいはMRI-T2*画像を用いて判別した。ECASS分類²⁾に従い、点状小斑上の出血を呈するもの(hemorrhagic infarction: HI)と実質内に塊状の出血を呈するもの(parenchymal hemorrhage: PH)に分け、さらにその程度によって、小さな点状出血が梗塞辺縁に散在するもの(HI1)、梗塞巣内に融合性点状出血を呈するが占拠性効果を伴わないもの(HI2)、梗塞巣の30%以下の血腫で軽度の圧排効果を伴うもの(PH1)、梗塞巣の30%以上の血腫で高度の圧排効果を伴うもの(PH2)の4種類に分類した。

脳梗塞の発症後、出血性変化の出現により臨床経過に変化を及ぼしたかどうかについての評価を行った。目立った神経症候の変化を伴わないもの

を不変(stable)、何らかの神経症候の出現や増悪をきたしたものを進行(progress)、意識障害や死亡など症状悪化の著しいものを著明進行(markid_progress)と3群にわけて出血性変化のタイプとの関連を検討した。初診時の画像検査においてすでに出血性梗塞を呈しているものについては、入院当初の経過において総合的に判断した。

分析と統計解析

出血性梗塞のタイプと脳梗塞病型、動脈硬化リスク、出血性変化への移行時期、出血性梗塞のタイプや発症前治療と症状増悪の有無等について検討した。グラフ描画・統計解析には"R"を使用した。リスクの検討には分割表分析、カイ2乗検定を、出血性梗塞タイプ別の予後の検討にはウィルコクソンの符合付順位和検定を用いた。

結 果

第一期の8年間においては、1,171例の虚血性脳血管障害の入院がありその内、出血性梗塞を呈した症例は66例(5.6%)認められた。平成26年(2014年)からの第二期では、834例の虚血性脳血管障害の入院を認め、出血性梗塞を呈した症例は72例(8.6%)とその割合は増加していた($p=0.009$)。

第一期(2006年から2013年)の解析

出血性梗塞66例の内訳は、男性28例、女性38例であり、平均年齢は82.7歳であった。虚血性脳血管障害の病型は、アテローム血栓性梗塞18例(27.3%)、心原性脳塞栓46例(69.7%)、ラクナ梗塞1例(1.5%)、病型の確定できない脳梗塞1例(1.5%)であった。

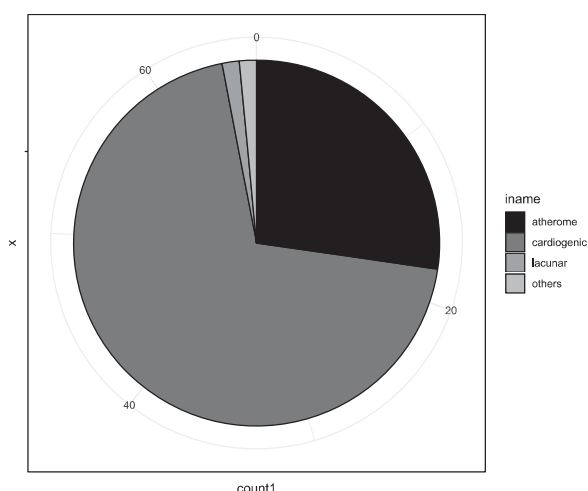


図1. 脳梗塞病型の内訳

atherome: アテローム血栓性梗塞, cardiogenic: 心原性脳塞栓, lacunar: ラクナ梗塞, others: その他.

入院時に判明している脳梗塞危険因子の保有率は、表1に示すように、高血圧63.6% (42/66例)、糖尿病32.3% (21/65例)、脂質異常25.9% (14/54例)、喫煙歴28% (14/50例)、一過性または持続性の心房細動63.6% (42/66例)であった。

表1. 第一期の基本統計量

	アテローム血栓性梗塞 n=18	心原性脳塞栓 n=46
女性	61.1% (11/18)	54.3% (25/46)
年齢	81.2 ± 11.5	83.3 ± 9.5
高血圧	44.4% (8/18)	71.7% (33/46)
糖尿病*	50.0% (9/18)	24.4% (11/45)
脂質異常	27.8% (5/18)	15.9% (7/44)
喫煙歴	29.4% (5/17)	28.1% (9/32)
心房細動**	16.7% (3/18)	73.9% (34/46)
脳梗塞既往	50.0% (9/18)	32.6% (15/46)

*p < 0.05, **p < 0.001

出血性梗塞のタイプ別に見ると、HI1, HI2, PH1では、アテローム血栓性梗塞が約3割、心原性脳塞栓が約7割を呈したが、PH2では心原

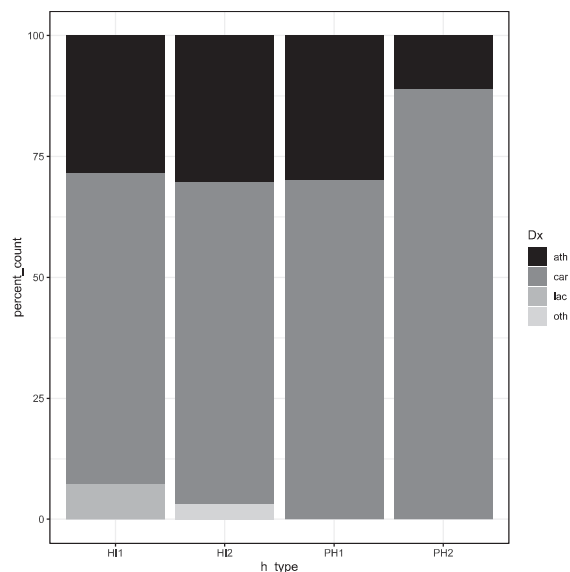


図2. 出血性梗塞のタイプ別にみた脳梗塞病型の割合

ath: アテローム血栓性梗塞, car: 心原性脳塞栓, lac: ラクナ梗塞, oth: その他

性脳塞栓が約9割を占め高率であった。

出血性変化はHI1が14例、HI2が33例、PHIが10例、PH2を呈する者が9例であった。症状

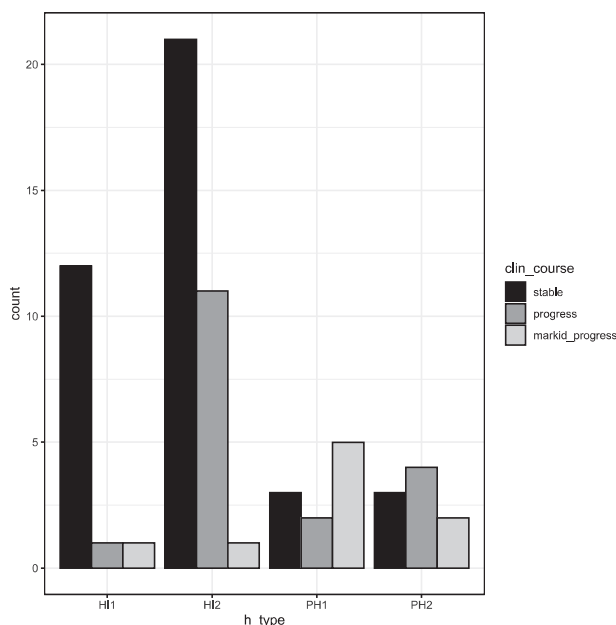


図3. 出血性梗塞のタイプ毎の症状の変化

stable: 症状に変化なし, progress: 症状軽度進行, markid_progress: 症状の著しい悪化.

の著明進行をきたした症例は、HI型で2例、PH型で7例に認められた。

虚血発作発症から出血性梗塞移行までの期間は、発症2日以内（30例、45.5%）と発症6-9日内（14例、21.2%）に多く二峰性の分布をとった。また、症状の増悪を伴う出血性変化は、比較的早期に多く認められた。

虚血発症前内服と症状増悪を伴う出血性変化の関係をみるために、入院前に抗血小板薬あるいは抗凝固薬の内服を行っていたかどうかと出血による症状の増悪の有無を集計した。出血性変化により症状の増加したものは、入院前内服ありの27例中11例（40.7%）に対して、内服なし37例中15例（40.5%）と抗血栓薬投与のありなしに関わらずほぼ同様の割合で生じていた。

出血性変化のタイプによって予後が異なるか否かを、入院時と退院時のNIHSSを比較することにより検討した。統計学的な有意差は示さなかったが、全般的にはHIでは改善、PHでは増悪の

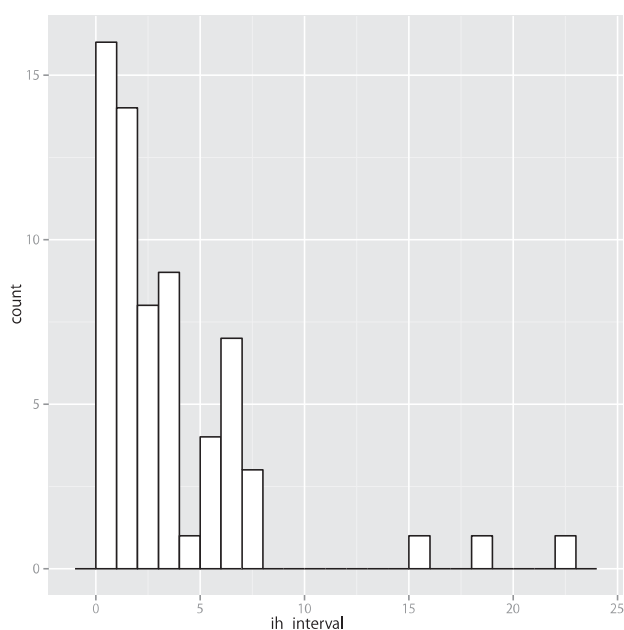


図4. 虚血発作から出血性変化の期間

ih-interval: 発症から出血性変化確認に至った日数。

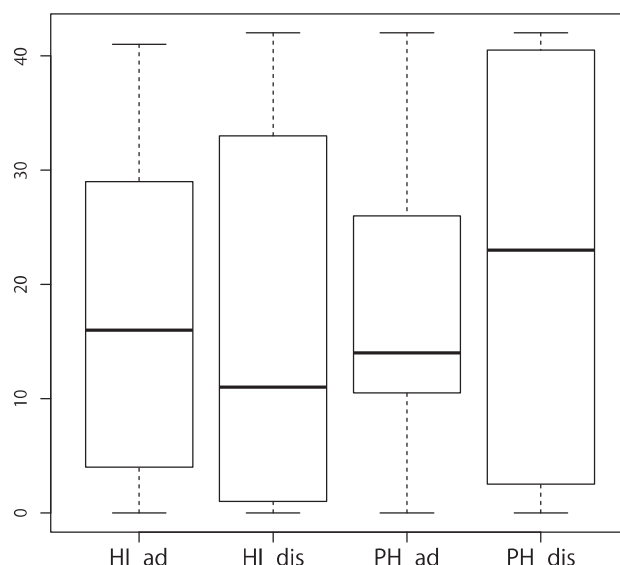


図5. 出血性梗塞タイプとNIHSS（箱ひげ図）

ad: 入院時, dis: 退院時.

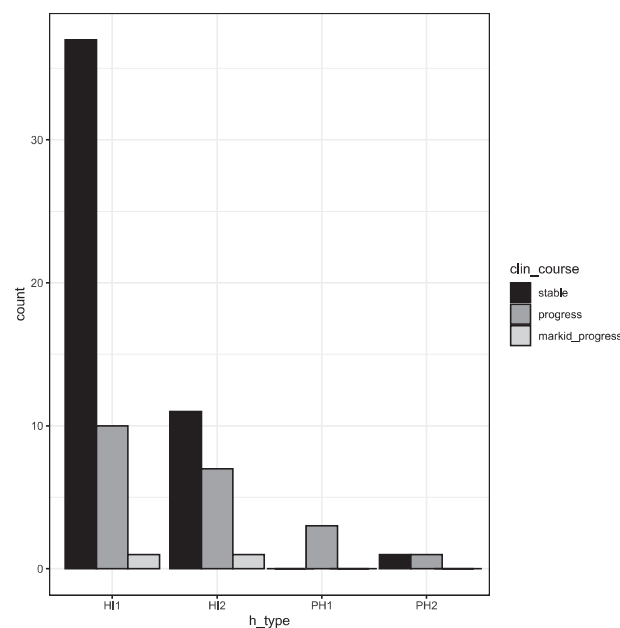


図6. 出血性変化のタイプ毎の臨床経過への影響

可能性が示唆された。

第二期（2014年から2021年）の解析

第二期の72例の出血性梗塞症例の内、脳梗塞の種別では、アテローム血栓性梗塞が21例（29.2

%)、心原性脳塞栓と診断される者が45例(62.5%)、その他の脳梗塞が6例(8.3%)を占めた。その他の脳梗塞は、塞栓源の特定できない塞栓性梗塞(Embolic Stroke with Undetermined Source: ESUS)4例、敗血症に伴うものが1例、椎骨動脈解離が1例含まれていた。背景となる病態の構成は第一期とほぼ同様と思われた。

出血性梗塞を呈した72例の内、アテローム血栓性梗塞と心原性脳塞栓のそれぞれ群別のリスクについては、男女比(女性52.4%対64.4%)、年齢(平均±標準偏差:83.42±11.3対85.6±8.1才)、高血圧(95.2%対77.8%)、糖尿病(33.3%対28.9%)、脂質異常(33.3%対35.6%)、脳梗塞既往(38.1%対33.3%)であり、特に病型別に統計学的な差は認めなかった。病型診断のひとつの根拠でもある心房細動(9.5%対80.0%, $p<0.005$)についてはその保有率は異なっていた。

出血性変化のタイプ別に病型の頻度をみると、血腫を作らないタイプでは、アテローム血栓性梗塞が約3割、心原性脳塞栓が約6割と多数を占め、その他の梗塞が約1割を占めた。血腫を形成するタイプは、全例心原性脳塞栓に拠るものであった。第一期とほぼ同様の病型構成を呈した。出血性変化のタイプ別に症状の増悪の有無を観察すると、図6のような状況であった。第一期では、HI2型の出血性変化を呈する症例が多かったのに対して、第二期ではHI1型の出血性変化を生じた例が最多であり、血腫の広がりに関してはより軽症のものが増加している結果であった。

第二期における出血性変化の移行時期については、初診時の検査ですでに出血性梗塞を呈しているものが28例(38.9%)あり、発症から1週間以内では56例(77.8%)と発症早期に多く認められた。また、第一期同様、血腫を生じるタイプでは、

退院時の予後も悪化していた。

考 察

県央二次医療圏の一つとして、2021年までの16年間において2,000例を超える虚血性脳血管障害の診療を行った。その内、出血性梗塞を呈した例は138例あり、平均すると年間10例に満たないものの、虚血性脳血管障害入院例の6.9%を占めた。また、入院中に症状の増悪を呈した症例は50例に認められた。出血性脳梗塞の頻度については、本邦の脳卒中データバンク2015によると、脳梗塞症例63,178例中5,864例(9.3%)に認められたと報告されている³⁾。このたびの検討はいわゆる進行性脳梗塞を集めたものではないが、主幹動脈病変に伴う虚血病巣の増悪や心原性脳塞栓症の入院後再発、Branch atheromatous diseaseの症状進行などと並び、出血性梗塞への移行も症状の変化を生じ得る注意を要する病態であり、迅速な対応にはその可能性を念頭においた観察が重要である⁴⁾。

虚血性脳血管障害で入院した患者の総数は、2006年からの8年間で1,171例に対して2014年からの8年間では834例と減少していた。減少幅は337例に及ぶ。背景には、診療圏域における人口の減少、自院の診療体制や周囲環境の変化を伴う受療行動の変容が作用しているものと考えられる。

公表されている人口統計によると、2005年は大田市の総人口は40,703人で、内65才以上の高齢者が13,357人、高齢化率32.8%であったのに対し、2020年の国勢調査では、総人口32,849人、65才以上の高齢者は13,264人と高齢者数総数としてはほぼ横ばいだが、高齢化率では40.4%に増加し、年齢階層別の変化でも人口構成はより高齢側にシフトしていた。今回の検討の対象者も第一期では年齢の中央値は85.0才であったのに対し、第二期で

は86.5才と高齢化が認められた。

脳卒中集中治療の体制 (Stroke Care Unit) を備えた高次医療機関の充実や、血栓回収療法などの新たな治療選択肢の増加、ドクターカーやドクターヘリなどの救急搬送システムの充実などにより患者受療動態も変化していると思われる。センター化による脳卒中専門医の集中配置の必要も生じており、専門医分布の濃淡は強まる流れにある。地域の医療機関では、各科に及ぶ領域別専門医を揃えることは困難な場合が多く、脳神経領域の診療においても然りである。常勤医として在籍する脳神経内科医の総数は当院においては一貫して減少している。前半第一期の8年間においては5名から3名の専門医が脳梗塞の診療にあたったが、後半の第二期においては常勤脳神経内科医は3名から1名に減り、脳梗塞診療も内科医全般で対応する体制に変化してきている。相談や合議を行いつつ支障の生じない診療は維持されているが、観察の記載や脳画像検査の実施頻度に及ぼした影響も推察される。

入院時にすでに出血性梗塞化を生じ、arterial spin labeling MRIにて高灌流を呈するなどの閉塞血管の自然再開通をきたしたと思われる症例も少なからず認めている⁵⁾。多くは入院後2日以内に出血性変化を生じ、入院後1週間までで7割に及んだ。それまで高値を呈した血圧が急に正常化したり、あるいは症状の増悪を伴って危険なレベルにまで上昇するなど、ベッドサイドで観察可能な変化を伴っている場合もあり、入院当初1週間の綿密な観察が重要と思われた。

出血性梗塞への移行の機序としては、閉塞血管の再開痛によるもの、新生血管の血流増加や側副血行の開存によるものなどが想定され、さらには障害血管の炎症による血液脳関門の破綻⁶⁾などの

関与が推察されている。二峰性の出血性移行の時期とも相対対応する可能性が考えられている⁷⁾。

血腫を形成するタイプの出血性変化が予後不良に結びつく主病態と考えられているが⁸⁾、16年間の前半と後半では、出血性梗塞のタイプがより軽症化している可能性がうかがわれた。病院をとりまく情勢の変化もバイアスとして想定されるため、病態と短絡的に結びつける訳には行かないが、心原性脳塞栓の発症予防にDOACの使用が普及してきたことも軽症化の一因として挙げることができるかもしれない⁹⁾。血栓溶解療法施行後の出血性変化の出現も重要な課題である。しかしながら、当院では血栓溶解療法施行直後に出血性変化を生じた症例は外科的対応可能な施設へ転院搬送となっていることが多く、組織プラスミノゲンアクチペーター投与後の出血性梗塞の入院例は16年間で6例にとどまっていた。

脳卒中は common disease であり、地方の医療機関では専門医に関わらず受持つことの多い病態である。また、高齢患者の増加に伴い、多重病態・複合病態への同時管理を要する例が増えており、それは脳梗塞を契機とした入院患者においても例外ではない。病院の中での内科総合医/総合診療医の果たす役割は大きく、脳卒中専門医との綿密な連携と共同がこれからの脳卒中診療において一層重要になると思われた。

結 語

多くの疾病管理を同時に行う総合的な対応を要する症例が増加する中で、脳梗塞の一つの増悪因子でもある出血性移行の特徴を理解することは重要と考える。地域の特性を把握した診療を推し進めていく中で、自院の臨床データを活用していくことの意義を改めて強調したい。

本稿に関する利益相反 (Conflict of Interest: COI) はありません。

この16年間において、大田市立病院の脳卒中診療に従事された諸先生方に深謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Xue Z, Zhang H. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants versus warfarin in Asians with arterial fibrillation: meta-analysis of randomized trials and real-world studies. *Stroke*. 50: 2819-2828, 2019
- 2) Fiorelli M et.al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: Relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 30: 2280-2284, 1999
- 3) 坂田修治, 小林祥泰. 脳卒中データバンク2015: 8, 出血性脳梗塞: 頻度・重症度・血栓溶解療法との関係. 66-67, 中山書店, 2015.
- 4) Seners P, Baron JC. Revisiting 'progressive stroke': incidence, predictors, pathophysiology, and management of unexplained early neurological deterioration following acute ischemic stroke. *J Neurol*, 265: 216-225, 2018
- 5) Okazaki S, Yamagami H, Yoshimoto T et.al. Cerebral hyperperfusion on arterial spin labeling MRI after reperfusion therapy is related to hemorrhagic transformation. *J Cereb Blood Flow Metab*. 37(9): 3087-3090, 2017
- 6) Spronk E, Sykes G, Falcione, Munsterman D, Joy T, Kamtchum-Tatuene J, Jickling GC. Hemorrhagic transformation in ischemic stroke and the role of inflammation. *Frontiers in Neurology*. 12: 1-15, 2021
- 7) 星野晴彦. 出血性脳梗塞. *Clinical Neuroscience*. 30 (11) : 1273-1276, 2012
- 8) Paciaroni M, Agnelli G, Corea F et.al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*, 39: 2249-2256, 2008
- 9) Adach T, Hoshino H, Takagi M, Fujioka S Volume and characteristics of intracerebral hemorrhage with direct oral anticoagulants in comparison with warfarin *Cerebrovasc Dis Extra*. 7: 62-71, 2017