反復性局所性脳虚血発作の追跡調査の試み*

西丸 雄也 尾前 照雄 勝木司馬之助**

反復性局所性脳虚血発作 (TIA) を主訴として、九州大学第 2 内科を訪れ、初診時に脳卒中を発症していなかった 28 例を、初回 TIA より最短 9 ヶ月、最長 144 ヶ月、平均 48 ヶ月追跡調査した。

最終追跡時点で、15 例 (53.6%) は就職あるいは家事に従事し、6 例 (21.4%) が死亡していた。脳卒中が直接死因と考えられた症例はなかった。脳血栓の発症は 6 例 (21.4%) にみられた。そのうちの 2 例には脳血栓の発作が 2 回みられた。初回 TIA より脳血栓発症までの期間はそれぞれ 3 時間、20 時間、1.5 ヶ月、2.5 ヶ月、4 年 4 ヶ月、8 年であった。初診時の臨床所見と脳血栓の発症との関係を検討したが有意な因子を見出しなかった。

脳の循環障害によって起こる一過性の脳の局所症状は、脳血栓の前駆症として重視されている。しかしその脳血栓発症率は、報告者によって 1.6%¹⁾ から、76.0%²⁾ と開きが大きい。この差は病院の性格による受診患者の偏り、対象の選択基準の差異、調査方法の違いなどに影響されているものであろう。

私どもは反復性局所性脳虚血発作 (以下 TIA と略す) を主訴として来院し、脳血栓を発症していない 28 例について、平均 48 ヶ月の追跡調査を行い、TIA の臨床経過、とくに脳血栓の発症とそれに関与する臨床像の分析を行った。本邦においては、かかる長期にわたる TIA 患者の追跡調査の報告はいまだみられないので、対象症例数が十分とはいえないが、私どもの追跡調査の成績を報告する。

対象ならびに方法

昭和 32 年より昭和 44 年までに TIA を主訴として九州大学第 2 内科に受診した 29 例を対象として追跡調査を行った。対象とした症例の選択基準は、文部省脳卒中研究班の反復性局所性脳虚血発作の診断基準を参考として、1) 脳循環障害によって起こったと考えられる脳の局所症状で、2) 症状が 24 時間以内に消失したもの

とし、3) 初診時に 24 時間以上持続する脳血管性障害の既往ある症例は除外し、4) めまい、意識消失などが単独に現われた症例も除外した。5) 動脈硬化症以外に原因疾患が明らかなもの、たとえば脈なし病、心弁膜症による脳塞栓なども含まれていない。

29 例中 8 例はすでに年に 1 回定期的に追跡を行ってきたものであった。残りの 21 例についてはまず昭和 45 年 9 月に手紙により調査を実施し、その結果死亡者については、死亡時の主治医、病床日誌、剖検記録などから死因および生前の状況を聴取した。生存者については診察あるいは電話連絡によって本人から直接に身体状況を聴取した。

結 果

29 例中調査しえたのは男 21 例、女 7 例、計 28 例であった。年令は 30 才から 80 才、平均 57 才であった。なお残りの 1 例は家族から死亡の通知を受けたが、死亡時の主治医の手許にその記録が保存されていなかったため詳細がわからず対象から除外した。

死亡率 28 例中 6 例 (21.4%) が死亡していた (表 1)。初発 TIA から死亡までの期間は、短いものから 9 ヶ月、1 年 2 ヶ月、3 年 1 ヶ月、6 年 2 ヶ月、10 年 3 ヶ月、12 年で、その死因と死亡時の年令はそれぞれ胃癌 36 才、胃癌 61 才、動脈硬化性心臓病 80 才、急性腎不全 52 才、心筋硬塞 66 才、死因不明 82 才であった。なお、脳血管性障害が直接死因となったものはなかった。

* 要旨は第 68 回日本内科学会総会にて発表。

** Y. Nishimaru, T. Omae (教授), S. Katsuki (名誉教授): 九州大学第 2 内科。受付: 1971 年 4 月 3 日。

図 1. 全 28 例の経過

脳血管障害の発症 28 例中脳血管性障害を起こしたものは 6 例 (21.4%) であった (表 1). そのうち 4 例は 1 回の脳卒中発作を, 2 例は 2 回の脳卒中発作をきたし, そのすべての発作は脳血栓と診断された. その合計 8 回の脳血栓のうち 5 回は小発作であった. また, 8 回の発作のうち 7 回は TIA と脳血栓の部位が同じ動脈系と考えられた. TIA 初発から脳血栓の発作までの期間は短いものから 3 時間, 20 時間, 1.5 ヶ月, 2.5 ヶ月, 4 年 4 ヶ月, 8 年であった.

生活状況ならびに治療 最終追跡時点あるいは死亡前において, 職業についているものあるいは家事に従事しているものは 15 例 (53.6%), 寝たきりか, 家でなにもせずにいるものが 7 例であった (表 1). 医師によってなんらかの治療を受けていたものは 17 例で, 多くは降圧剤や, 脳血管拡張剤を服用していた. また抗凝固療法を受けた症例はなかった.

脳血栓発症に関与する因子 少数例のために統計学的な推論を得るにはいたらなかったが, 初診時の臨床所見と脳血栓の発症との関係を検討した (表 2).

表 1. 最終追跡調査時の状態

脳血栓発症	6 例 (21.4%)
死 亡	6 例 (21.4%)
死因: 心筋硬塞 1 例, 動脈硬化性心臓病 1 例, 急性腎不全 1 例, 胃癌 2 例, 不明 1 例	
就職あるいは家事	15 例 (53.6%)
無職あるいは就床	7 例 (25.0%)

症状から予想される障害部位を内頸動脈系と椎骨動脈系に分けると, 内頸動脈系と考えられるものが 20 例で, そのうち 5 例に脳血栓が発症した. それに反し, 椎骨脳底動脈系と思われるものは 8 例で, そのうち 1 例だけに脳血栓が発症した.

症状の持続を 1 時間以内に消失するものと 1 時間以上に及ぶものに分けると, 1 時間以内の短い発作だけを起こしたものは 22 例で, そのうち 5 例に脳血栓が発症した. 1 時間以上の長い発作だけを起こしたものは 4 例で, その 4 例からは脳血栓は発症しなかった. また短い発作と長い発作とを併発したものは 2 例で, その 1 例に脳血栓が発症した. すなわち脳血栓を発症した 6 例はすべて 1 時間以内の発作を経験した症例であった.

表 2. 臨床像と脳血栓の発症

臨 床 事 項		例 数	脳血栓発症
性	男	21	4
	女	7	2
年令	60才未満	15	4
	60才以上	13	2
推定される 障害部位	内頸動脈系	20	5
	椎骨脳底動脈系	8	1
症状の持続	1 時間以内	22	5
	1 時間以上	4	0
	混 合	2	1
発作の回数	1 回だけ	13	1
	2 ~10回	10	2
	10回以上	5	3
血 圧	高血圧	19	4
	正常血圧	8	2
	不明	1	0
心電図	異常	14	4
	正常	11	2
	不明	3	0

TIA の回数からみれば、9 回以下の 23 例からは 3 例が脳血栓を起こしたが、10 回以上の頻回の発作を起こしたものの 5 例では 3 例が脳血栓を発症した。

収縮期血圧 140 mmHg 以上、拡張期血圧 90 mmHg 以上を高血圧とすれば、高血圧者 19 例中 4 例に、正常血圧者 8 例中 2 例に脳血栓が発症した。

なんらかの心電図異常を示す 14 例からは 4 例に、正常心電図の 11 例からは 2 例に脳血栓が発症した。

考 察

TIA から脳血栓に移行するものの頻度についてはすでに報告されているものを百分率の低いほうから挙げると、Marshall¹⁾ 1.6%、Fields ら³⁾ 12.4%、Friedman ら⁴⁾ 18%、Baker ら⁵⁾ 22%、Siekert ら⁶⁾ 31.8%、Acheson ら⁷⁾ 51.2%、Mori ら⁸⁾ 51.9%、塚越²⁾ 76.0% などである。この数字の開きを生じた理由については多くの要素があると思われるが、その一つに症例の選択基準の差があると思われる。TIA の症状の中には脳の局所症状を示すものと、脳全体の循環障害によると思われる症状がある。脳の局所症状だけを対象とした Friedman ら⁴⁾、Baker ら⁵⁾、Siekert ら⁶⁾ の成績は、Fields ら³⁾ に比べて脳血栓発症率が高い。TIA の持続を 24 時間以内とした Marshall¹⁾、Fields ら³⁾、Friedman ら⁴⁾、Baker ら⁵⁾ の成績は、1 時間以内のものをとったと思われる Siekert ら⁶⁾ や、Acheson ら⁷⁾ の成績に比べて脳血栓の発症率が低い。さらに TIA から脳血栓の発症にいたる臨床経過を retrospective にみても、prospective にみても、発症率に差を生じるとと思われる。そういう点を考慮して、私どもは脳の局所症状だけを示し、それが 24 時間以内に消失し、初診時に脳血栓を起こしていない症例を調査した。したがって上述の報告の中で私どもの結果と比較しうるものは Friedman ら⁴⁾、および Baker ら⁵⁾ のものである。以下この二つの報告と、私どもの成績を比較したい。死亡率について、Baker らは 79 例中 17 例 (22%)、Friedman らは 44 例中 6 例 (14%) で、私どもの 28 例中 6 例 (21%) とはほぼ同じである。死因に関しては、Baker らの例では心筋硬塞が 9 例で 53% を占めており、脳血栓による死亡は 2 例 (12%) であった。Friedman らの報告には死因の詳細な記載はないが、脳血栓によるものはなかった。私どもの成績では心疾患 2、悪性腫瘍 2、腎不全 1、不明 1 であり、脳血栓による死亡がないのが注目された。先に私どもが行った脳血栓症例の日米比較において⁹⁾、日本の

症例の半数以上は脳硬塞による死亡であったのと比較してみると、脳血栓と TIA 症例とのこの死因の差は TIA の症例が少ないためであろうか。

脳血栓の発症率は先にのべたように Baker ら 22% (17 例)、Friedman ら 18% (8 例) であるが、Baker らの症例には既往に脳血栓を起こした症例が含まれている。それをのぞいて TIA だけの症例は 53 例であり、そのうちの脳血栓発症は 20% であった。

Friedman らの対象には抗凝固療法を受けた症例がはいっており、これをのぞいた 22 例では脳血栓の発症は 31.8% (7 例) であった。これらの発症率は私どもの 21.4% と大差はないと考えられる。しかしこの 20~30% を TIA 例の脳血栓発症率とするにはいくらかの疑問がある。5~10 分ぐらいで消失する TIA を 1 回だけ起こしたような場合、患者は医師の門を、とくに大病院を訪れずに過ぎることも多いと思われる。また逆に、初診時に脳血栓があり、それに TIA が前駆していた症例をみると、TIA から脳血栓までの期間が短いものが多い。とすれば、TIA の症状に不安を感じた患者が病院を訪れるときにはすでに脳血栓を発症していたという場合も多いと思われる。したがって TIA だけの症例を対象とする場合、早期に脳血栓を発症したものが除外される可能性がある。Baker らは TIA と脳血栓の関係を、頭痛と脳腫瘍との関係にたとえた。すなわち脳腫瘍の患者の多くは頭痛を訴えるが、頭痛を訴える患者の中で脳腫瘍を起こしてくるのはその一部分にすぎない。このたとえはやや強調されたきらいがあるとしても、TIA から脳血栓への発症をみる場合 retrospective にみるよりも、prospective にみたほうがよりよい方法であると思われる。

脳血栓発症に関係ある臨床所見として、Baker らは内頸動脈系の TIA、または高血圧の場合に、Friedman らは内頸動脈系の TIA、または持続が 1 時間以内の場合に脳血栓発症が多く、関係のないものとして、Baker らは TIA の頻度、Friedman らは TIA の頻度、高血圧、心電図異常を挙げている。私どもの成績では症例が少ないので統計的に有意な因子を見出しえなかった。

結 語

1) 反復性局所性脳虚血発作を主訴として来院し、初診時に脳血栓を発症していなかった 29 例のうち 28 例を追跡調査した。

2) 追跡期間は最短 9 ヶ月、最長 144 ヶ月、平均 48 ヶ月であった。

3) 最終追跡時点で、就職あるいは家事に従事しているものは 15 例 (53.6%), 死亡は 6 例 (21.4%) であった。

4) 脳血栓の発症は 6 例 (21.4%) に 8 回みられたが、致死性脳血栓はなかった。

5) TIA 症例の脳血栓発症に関係ある臨床像を検討した。

本研究の一部は米国 NIH 研究費 NB-03642 の援助を受けた。

文 献 1) Marshall, J.: The natural history of transient ischemic cerebro-vascular attacks, *Quart. J. Med.* **33**: 309, 1964. 2) 塚越広: 一過性脳虚血発作. 医学シンポジウム, 脳卒中, 診断と治療社, 東京, 1967, p. 215. 3) Fields, W. S. et al.: Joint study of

extracranial arterial occlusion, *JAMA* **211**: 1993, 1970.

4) Friedman, G. D. et al.: Transient ischemic attacks in a community, *JAMA* **210**: 1428, 1969.

5) Baker, R. N. et al.: Prognosis in patients with transient cerebral ischemic attacks, *Neurology* **18**: 1157, 1968.

6) Siekert, R. G. et al.: Surgical and anticoagulant therapy of occlusive cerebrovascular disease, *Ann. Intern. Med.* **58**: 637, 1963.

7) Acheson, J. & Hutchinson, E. C.: Observation on the natural history of transient cerebral ischemia, *Lancet* **2**: 871, 1964.

8) Mori, K. et al.: A clinical evaluation of transient focal cerebral ischemia with some comments on its concept, *Jap. Circul. J.* **29**: 847, 1965.

9) 勝木司馬之助, ほか: 日米症例における脳血栓の重症度について. 第11回日本脈管学会総会にて発表, 1970.

Abstract

A Study on Natural History of Transient Cerebral Ischemic Attacks

Katsuya Nishimaru, M. D., Teruo Omae, M. D.
& Shibanosuke Katsuki, M. D.*

The natural history of 28 cases with transient focal cerebral ischemic attacks was studied prospectively. The duration of follow up was 48 months in average, ranging from 9 to 144 months. During the follow up period, 6 cases (21.4%) died; 2 cases due to arterio-sclerotic heart disease, 2 gastric cancer, 1 acute renal

failure, and 1 unknown cause. Cerebral thrombosis developed subsequently in 6 cases (21.4%), which was, however, not fatal. The time intervals from the initial transient episode to cerebral thrombosis were 3 hours, 20 hours, 1.5 months, 2.5 months, 4 years and 4 months, and 8 years.

* Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka City, Japan.