

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2014

課題番号：22590655

研究課題名(和文)脳梗塞症罹患後安定期における健康寿命阻害因子の分析と予防法構築のための研究

研究課題名(英文)Research for analysis and establishment of prevention from the inhibiting factors of healthy life during stable phase after cerebral infarction

研究代表者

古和 久典(KOWA, Hisanori)

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号：30284003

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳梗塞発症後の日常生活動作(ADL)低下促進因子・阻害因子を明らかにするため、急性期に入院を必要とした脳梗塞と一過性脳虚血発作を対象とし、基幹病院で登録式追跡調査を継続し、3,014例(男性1,776例、女性1,238例；平均年齢74.0歳)の登録症例があった。

脳梗塞発症後のADL低下関連因子として、心房細動患者における適切な抗凝固療法、発症後からの来院時間、脳梗塞既往歴、腎機能低下、心房細動や心不全、body mass indexの関与が示された。危険因子の積極的な早期発見、早期対応の重要性や、体重などの栄養管理面での新たな指標づくりと前向き予後調査の必要性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In order to clarify the ADL decline promoting factors and inhibiting factors after the onset of cerebral infarction, patients who suffered cerebral infarction including transient ischemic attacks that require hospitalization in the acute phase were registered in the hospital-based study. There were 3,014 cases (1,776 men, 1,238 women cases; mean age 74.0 years) registered. As the ADL decline related factors, we demonstrated appropriate anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation, the hospital-visiting time from the onset, past history of cerebral infarction, reduced renal function, atrial fibrillation and heart failure, and body mass index (BMI) were involved. It has been suggested that aggressive early detection and early response of the risk factors, and development for new indicators for nutritional management, such as variety of body weight, and prospective prognosis research should be addressed as soon as possible.

研究分野：脳神経内科学

キーワード：脳血管障害 健康寿命 日常生活動作

### 1. 研究開始当初の背景

われわれは、脳卒中急性期治療に携わる山陰地方の基幹4病院で、1999年～2003年までの5年間に、脳梗塞連続1,900余名を登録し、死亡及び再発を1次エンドポイントとして、脳梗塞臨床病型に基づいた差やそれぞれの関連因子の検討を進めた。その結果、発症1年後の死亡率や脳梗塞再発率、その関連因子は、臨床病型ごとに大きく異なることを明らかにした[Soda T, Acta Neurol Scand 110: 343-9, 2004]。また、本邦では Branch atheromatous disease と称されることの多い穿通枝領域に生じた15mm以上の脳梗塞における3年間予後は、ラクナ梗塞と類似して再発や死亡が少なく良好といえることを報告した[Suto Y, Eur Neurol 62: 304-310, 2009]。

これらの調査解析を進めている中で、急性期病院退院時(平均在院日数45日)の modified Rankin Scale (mRS) 4あるいは5の歩行困難なADL不良例は、mRS 0-2および3のADL良好例に比して、3年後の生存率が有意に不良であることが明らかであった[Suto Y, Intern Med. 50: 1377-83, 2011]。さらに、存命で、主治医が脳梗塞危険因子を評価し適切に再発予防を管理することにより、明らかな脳梗塞の再発がないにもかかわらず、臥床状態となっている症例が少なからずあることが、共同研究者の共通の認識となり、新たな検討が必要であると考えた。すなわち、脳梗塞後遺症患者に対して、危険因子の管理を中心とした再発予防対策のみでは、健康寿命の延長に結びついていない可能性や、高齢者医療などの視点が不足していることが示唆された。

国内外の研究動向として、2年間以上の長期経過を踏まえたADL低下に関する詳細な検討は、現時点で本邦では見当たらない。イギリスからの10年の経過に基づいた報告[Slot, 2008および2009]においても、ADL低下と死亡率との関連性は指摘されているが、ADL低下の詳細な原因分析はなく、また、医療制度の異なるわが国で、そのまま結論を引用することは困難である。

### 2. 研究の目的

本研究は、最近、整備が進められてきた地域完結型診療体制の中での脳梗塞(TIAを含む)発症後のADL低下促進因子・障害因子を明らかにし、健康寿命の延長に必要な健康管理対策や社会資源の利用法を提言することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1)概要

本研究は、急性期に入院を必要とした脳梗塞と一過性脳虚血発作を対象として、hospital-basedで登録式追跡調査による多施設共同研究である。大学を事務局とし、登録方法として、複写式の登録用紙を用いたスキ

ヤン入力と、セキュリティを高めたサーバを事務局に設置しweb経由で入力する2種類の方法を用意した。登録期間は2010年4月～2014年3月までの5年間で、目標登録数は連続3000例、追跡期間は5年以上とし、1年ごと(5年間)の modified Rankin Scale (mRS)を1次エンドポイントにおき、mRSの変化した症例は、その要因を評価した。1年ごとに集計し統計学的解析を進め、現状把握を行うとともに、さらにバイオマーカーによる予測因子の検討を進め、健康管理対策や社会資源の利用法に関する考察を行った。

#### (2)研究体制

大学病院を事務局とし、脳梗塞急性期治療に携わる山陰地方の基幹4病院で実施する研究である。本研究の医療機関と研究協力者は以下の通りである。

- ・鳥取県立中央病院神経内科  
中安弘幸(部長), 周藤豊(医長)
- ・山陰労災病院神経内科  
楠見公義(部長)
- ・松江赤十字病院神経内科  
福田弘毅(部長)
- ・鳥取大学医学部脳神経内科  
中島健二(教授), 河瀬真也(大学院生)  
いずれも神経内科医が3名以上の複数常勤し、24時間体制で脳卒中急性期の受け入れを行っている2次(大学のみ3次)の救急医療機関である。研究協力者は症例登録および追跡調査を行った。

#### (3)研究対象

登録する症例は、NINDS CVD 第 版により定義された脳梗塞および入院加療を受けた一過性脳虚血発作とした。

#### (4)登録機関、登録数、追跡期間

登録期間は2010年4月～2014年3月までの5年間で、目標登録数は連続3000例とし、追跡期間は5年以上とした。

#### (5)アウトカム

「1年ごと(5年間)の modified Rankin Scale (mRS)」を1次エンドポイントとし、mRSの変化を認めた際に、その要因を評価した。

「死亡、脳梗塞再発、心血管イベント」を2次エンドポイントとし、イベント発症時前後のmRSおよび背景因子、直前の抗血栓療法管理状況を評価した。

#### (6)評価項目

登録時(急性期病院入院時); 主として背景因子

身長・体重、急性期臨床症状(発症形式、臨床経過、神経症状)、危険因子の有無と関連検査値(高血圧、脂質異常症、糖尿病、心房細動、心不全、高尿酸血症、クレアチニン値、尿蛋白、ホモシステイン値、喫煙、飲酒、

骨粗鬆症, ビタミン値), 各危険因子のコントロール状況 ([良好・不良], [規則内服・不規則内服・未内服・放置]), 画像検査所見 (心電図, 頭部 CT・MR, 頸部超音波, 頭頸部 MRA), 詳細な治療薬 (抗血小板を有する薬剤名および投与量), 治療薬 (降圧薬の種類, 脂質異常症治療薬・糖尿病治療薬の種類)。

#### 脳梗塞の臨床病型診断

脳梗塞の臨床病型診断には, NINDS CVD 第 版作成の際に用いられた Stroke Databank の方法を用いて行った。登録時の評価項目に基づいて, 事務局で臨床診断を評価し, 臨床病型診断の統一性を保つようにした。

#### 追跡時およびイベント発症時

1年ごとに mRS による ADL を評価した。また, イベントを認めた症例は, 発症前, 発症時, 最大, 退院時の各 mRS を評価した。

mRS 低下の要因として以下の項目を調査した; 感染症 (呼吸, 肝胆道系, 尿路, その他)

転倒・骨折 (部位), 腫瘍 (部位, 前後関係, 進捗度, 治療), 療養場所 (自宅, 介護関連施設, 病院・診療所), 栄養方法 (経口, MG, 胃瘻・腸瘻, IVH), 呼吸方法 (自発呼吸, 気管切開, BiPAP, 人工呼吸器), 就労状況, 認知障害, うつ。

#### (7)登録方法

各病院の研究協力者が, 書面による同意を得たのち, 評価項目を登録した。

脳梗塞急性期症例の登録システムとして, 従来から行ってきた事務局を大学に置き, 各病院にて集計解析をした情報結果を収集し, データベース化する方法を踏襲しながら, 一部は電子化を図り, 入力や集計を簡便化した。

登録方法として, 研究協力者の診療システムや希望に応じて 2 種類の方法を用意した。1 つは, 複写式の登録用紙に必要事項を記載し, 個人情報を除いた部分を事務局に送付し, 事務局でスキャン入力する。もう 1 つは, サーバ証明書により通信情報を暗号化してセキュリティを高めたサーバを事務局に設置し, web 経由で入力する方式である。この場合も個人情報は登録病院でのみ管理・連結が可能とし, 事務局では, 個人情報を除いた部分を管理した。

#### (8)集計, 解析方法

登録した症例の 1 年ごとの追跡調査を順次実施した。追跡方法は, あらかじめ同意を得ている方法に従い, 本人およびかかりつけ医へ, 手紙による問い合わせを実施し, 必要に応じて 2 次調査や電話, 訪問による面談調査を行った。

1 年ごとに集計し統計学的解析を進め, 現状把握を行うとともに, 健康管理対策や社会資源の利用法に関する考察を行った。

### 4. 研究成果

#### (1)登録方法

調査開始にあたり, 個人情報保護と連結した追跡調査が可能であることを念頭においた登録システムを検討した。当初は, 複写式の登録用紙を用いたスキャン入力と, セキュリティを高めたサーバを事務局に設置し web 経由で入力する 2 種類の方法を用意する方針であったが, 各病院が電子カルテ運用に完全移行したことや, インターネットへの接続環境が異なることなどを踏まえて, 各病院で患者登録 (コンピューター入力) をした後, 個人情報はせずした内容のみを事務局で統合するシステム (プログラム) を準備した。運用に関係する意見調整を進めながら, 試験運用期間を経て本運用とした。

#### (2)集計総数と内訳

2014 年度末における登録症例総数は, 3,014 例 (男性 1,776 例, 女性 1,238 例; 平均年齢 74.0 歳) であった。

#### (3)脳梗塞臨床病型診断別の頻度

治療開始時の脳梗塞臨床病型の各頻度は, 心原性脳塞栓症 28.1%, アテローム血栓性脳梗塞 (artery to artery 塞栓症を含む) 29.1%, ラクナ梗塞 12.9%, 一過性脳虚血発作 4.7%, その他 3.1%, 分類不能 22.1% であった。再発例が 24.1% を占めた。(図 1)

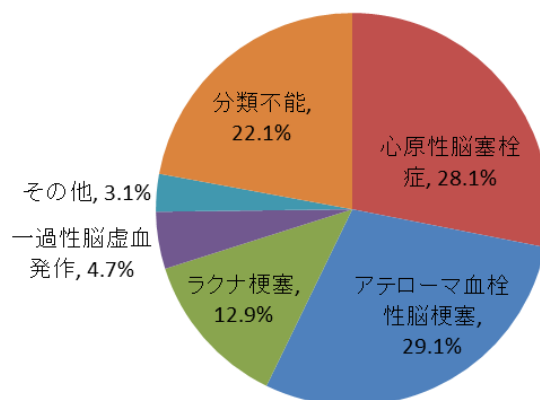


図 1. 脳梗塞臨床病型診断別頻度

われわれが 1999 年～2003 年に同地域で集計した 1,310 例による既報告 [Suto Y, Eur Neurol 62: 304–310, 2009] と比べると, 若干の背景は異なるが平均年齢がより高く, 心原性脳塞栓症に比してアテローム血栓性脳梗塞の頻度が高いことが目立った。

#### (4)危険因子と退院時 ADL

危険因子保有率は, 高血圧 80.9%, 糖尿病 30.0%, 脂質異常症 48.0%, 喫煙 23.9%, 2 合以上の大量飲酒 12.6% であった。急性期病院退院時の modified Rankin scale (mRS) は, 0～1 が 44.5%, 2～3 が 24.3%, 4～5 が 24.5%, 6 (死亡退院) が 6.7% であった。前述の既報告と比較して, 高血圧, 脂質異

常症の保有率が上昇し、退院時 ADL の低下が示唆された。

(5)脳梗塞既往歴と退院時 ADL

脳梗塞既往歴は、それ自体がアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞の危険因子となることをすでに報告[ Soda T, Acta Neurol Scand 110: 343-9, 2004 ]したが、脳梗塞既往と ADL との関連は不明であった。脳梗塞再発例に伴う ADL 不良に関連した危険因子を初発例と比較検討した。脳梗塞再発例(再発前の ADL が mRS 0~2)は初発例に比して、有意に高齢で男性に高頻度であった。再発例の臨床病型の内訳では、アテローム血栓性脳梗塞が高頻度の傾向であった。平均在院日数には有意差を認めなかった。多変量解析による年齢・性を調整後、eGFR 低下は脳梗塞再発と有意な関連を認めた。(図 2) eGFR 低下は、心脳血管障害の危険因子、脳卒中予後不良因子であるとの報告も散見されている。また、脳卒中自体が腎機能低下因子であるとの報告もなされており、いずれにおいても肯定的な結果であった。

同様に入院時 mRS 3~5 と脳梗塞再発、心房細動有りとの有意な関連を、退院時 mRS 3~6 と心房細動有りとの有意な関連を認めた。脳梗塞再発との関連性は認められなかった。脳梗塞の既往歴は、入院時 ADL 低下との関連を認めたが、退院時 ADL への影響は認められなかった。

再発例においても、入院中の積極的なりハビリテーションによる ADL 改善の有用性が示唆された。

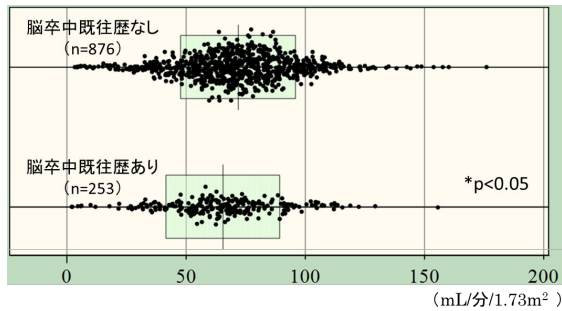


図 2. 脳卒中既往歴と eGFR

年齢・性で調整後においても、脳卒中既往歴あり群の eGFR は、既往歴なし群に比して有意に低値、すなわち腎機能低下を示した。

(6) 来院までの経過時間と退院時 ADL

脳梗塞発症後來院までの経過時間と急性期病院退院時 ADL との関連性をみると、来院時間が 2 時間以内群は、心原性脳塞栓症が多く(図 3)、入院時 ADL が有意に不良であったが、改善効果も高い傾向が示された。来院時間が 6 時間以降群は治療開始前後ともに、有意に症状進行が認められた。入院時 ADL 良好群(mRS 0-2)のうち、症状進行が認められる群は、認められない群に比して退院時

ADL が有意に悪化していた。

脳梗塞発症後早期に来院することが、退院時 ADL を改善する上で重要な要因のひとつであることを確認した。

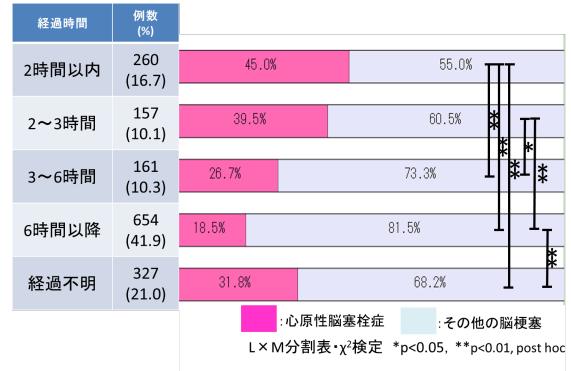


図 3. 来院までの経過時間と心原性脳塞栓症の頻度

(7)梗塞巣の大きさに関する影響因子

広範囲脳梗塞は機能予後不良となることが多く、早期に十分な治療介入を行うことが予後にも影響を与えられているが、われわれの検討において確認することができた。(図 4)

梗塞巣最大径 40mm に関連する因子として、心房細動を高頻度に有し、BNP が有意に高く、拡張期血圧と尿酸が有意に低かった。広範囲脳梗塞群は有意に高齢であること、動脈硬化進展の関与、拡張期血圧低値による脳血流の低下などが広範囲脳梗塞と関連する可能性が考えられた。

脳梗塞発症後の機能予後改善を考える上で、発症前からの脳卒中関連因子の多角的な管理の重要性が示唆された。

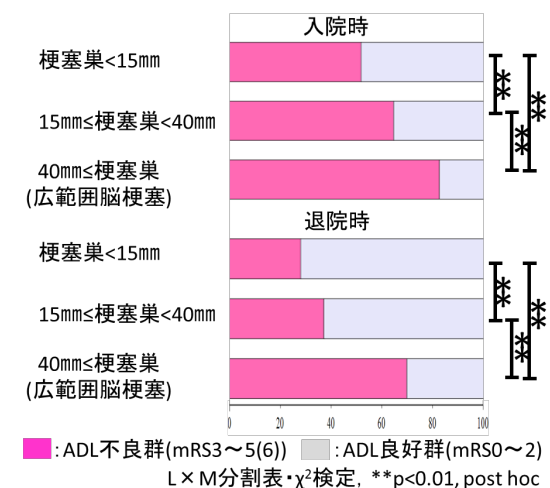


図 4. 梗塞巣の大きさと入院・退院時 ADL  
梗塞巣が大きくなるにしたがい、入院・退院時 ADL が不良となる割合が有意に増加した。

#### (8)心房細動における抗凝固療法の意義

新規経口抗凝固薬の登場により、心房細動患者における血栓症発症予防の重要性が再認識されている。心房細動を確認した心原性脳塞栓症患者に対して、発症前 CHADS<sub>2</sub> スコア、ワルファリンや抗血小板薬の有無、来院時 PT-INR、入院時 mRS を検討した。発症前 CHADS<sub>2</sub> スコアの各頻度は、0:5.0%、1:29.4%、2:38.7%、3:21.9%、4:4.4%、5:0.5%であった。発症前 CHADS<sub>2</sub> スコアと発症後の重症度との関連性は乏しく、いずれの点数においても重症例が多く認められた。(図5) 発症時に、抗血栓療法なし 53.1%、抗血小板薬 25.6%、抗凝固薬 15.4%、抗血小板薬と抗凝固薬の併用 5.9%であった。入院時ワルファリン内服なし、内服あり(PT-INR <1.6)、内服あり(PT-INR 1.6)、内服あり(PT-INR 不明)の4群にわけて入院・退院時 mRS を比較検討した結果、入院時には内服あり(PT-INR 1.6)で ADL 良好群(mRS 0-2)が多い傾向を、退院時には内服あり(PT-INR 1.6)で ADL 良好群(mRS 0-2)が有意に高頻度であった。

心房細動を有する患者に対して、発症予防を目的としたワルファリンによる抗凝固療法においては、至適範囲内に調整することにより、心原性脳塞栓症発症後の予後に有意に影響を及ぼすことを明らかにした。

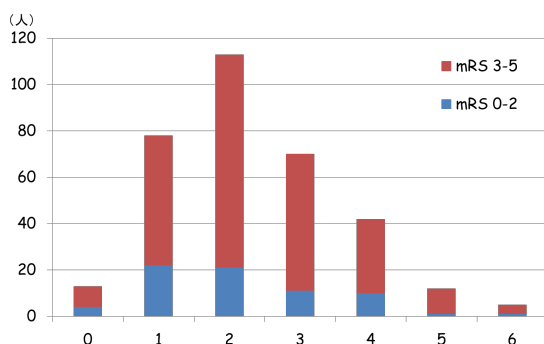


図5. 発症前 CHADS<sub>2</sub>スコアと入院時 ADL

#### (9) body mass index と予後

急性期脳梗塞患者における body mass index (BMI)との関連性を見ると、BMI 18.5未満の低体重症例は、BMI <25 の標準体重や BMI の肥満の症例と比較して、有意に平均年齢が高く、女性の割合が多かった。低体重症例は、他と比較して入院時 ADL、退院時 ADL、長期予後(平均観察期間 2.6年の生存率)が有意に不良であることが明らかであった。

欧米では、BMI 高値の肥満の方が、脳血管障害発症後の予後は良好であることを指摘し、obesity paradox と表現されている。欧米に比して肥満の程度が軽度といわれる日本人においては、低体重症例でより重症例が多いことに関しては、不明な点も少なくない。

現在、低体重と脳血管障害との病態について、より詳細な解析を開始している。

#### (10)総括

地域基幹病院と連携し、5年間の脳梗塞(TIAを含む)前向き登録調査を実施し、脳梗塞発症後の ADL 低下促進因子・阻害因子について検討した。

今回、本研究では、再発症例が 1/4 を占めること、高血圧、脂質異常症の陽性頻度増加、脳梗塞再発例で認められる腎機能低下、脳梗塞再発例は、入院時 ADL 低下を認めたが、退院時 ADL への影響は認めない、脳梗塞発症後、早期受診の重要性、心房細動や心不全、尿酸低値と脳梗塞巣の大きさへの関与、心房細動患者における適切な抗凝固療法の重要性

BMI が脳梗塞発症後の予後に関与する可能性の各項目について、データに基づいて示すことができた。

これらの結果を踏まえて、まず可能な対応としては、

心房細動の早期発見、早期対応の徹底、腎機能障害(慢性腎臓病 CKD)の早期発見、経過観察体制づくり

脳卒中治療ガイドラインに基づいた一次予防対策の普及、二次予防の徹底

体重などの栄養管理面での新たな指標づくりと前向き予後調査が必要と考えている。

本結果の一部は高齢化先進地域である当地域に偏ったものである可能性も否定できないが、今後同様に高齢化を迎える地域の状況を先取りしていることも考えられる。協力の得られる症例に関しては、追跡調査を実施していける体制を続けていく方針である。

#### (11)謝辞

本研究にご協力頂きました患者およびご家族、医療・介護・福祉関係者の皆様に篤く御礼申し上げます。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 8 件)

古和久典,河瀬真也,中下聡子,周藤豊,福田弘毅,中安弘幸,中島健二,脳梗塞再発に伴う ADL 関連因子の検討,第 52 回リハビリテーション医学会学術集会,2015年5月28日~30日,朱鷺メッセ(新潟市)

河瀬真也,古和久典,周藤豊,福田弘毅,

楠見公義, 中安弘幸, 中島健二, 広範囲  
脳梗塞の病巣を規定する因子の検討, 第  
56 回日本神経学会学術集会, 2015 年 5  
月 20 日~23 日, 朱鷺メッセ(新潟市)  
河瀬真也, 古和久典, 周藤豊, 福田弘毅,  
楠見公義, 中安弘幸, 中島健二, 急性期  
脳梗塞患者における BMI と予後との関  
連性についての検討, 第 40 回日本脳卒  
中学会総会, 2015 年 3 月 26 日~28 日, リ  
ーガロイヤルホテル広島(広島市)  
古和久典, 河瀬真也, 福田弘毅, 周藤豊,  
楠見公義, 中安弘幸, 中島健二, 心原性  
脳塞栓症における発症前抗凝固療法の意  
義, 第 39 回日本脳卒中学会総会, 2014  
年 3 月 13 日~15 日, 大阪国際会議場(大  
阪市)  
河瀬真也, 古和久典, 福田弘毅, 周藤豊,  
楠見公義, 中安弘幸, 中島健二, 脳梗塞  
発症後来院までの経過時間と ADL 短期  
予後との関連性についての検討, 第 39  
回日本脳卒中学会総会, 2014 年 3 月 13  
日~15 日, 大阪国際会議場(大阪市)  
河瀬真也, 古和久典, 瀧川洋史, 和田健  
二, 中島健二, 血清尿酸値と脳梗塞急性  
期の運動機能との関連性の検討, 第 38  
回日本脳卒中学会総会, 2013 年 3 月 21  
日~23 日, グランドプリンスホテル新高  
輪(東京都)  
古和久典, 周藤豊, 瀧川洋史, 和田健二,  
中島健二, 脳卒中地域連携診療計画によ  
る診療体制の変化, 第 36 回日本脳卒  
中学会総会, 2011 年 7 月 30 日~1 日, 京  
都国際会議場(京都市)  
古和久典, 周藤豊, 山脇美香, 中島健二.  
脳卒中地域連携診療計画開始後の変化,  
第 26 回日本リハビリテーション医学会  
中国・四国地方会, 2010 年 12 月 5 日,  
県立広島大学三原キャンパス(三原市).

#### (4) 研究協力者

河瀬 真也 (KAWASE Shinya)  
周藤 豊 (SUTO Yutaka)  
福田 弘毅 (FUKUDA Hiroki)  
楠見 公義 (KUSUMI Masayoshi)  
中安 弘幸 (NAKAYASU Hiroyuki)  
中島 健二 (NAKASHIMA Kenji)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

古和 久典 (KOWA, Hisanori)

鳥取大学・医学部・准教授

研究者番号: 30284003

##### (2) 研究分担者

なし

##### (3) 連携研究者

なし