

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 23 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591288

研究課題名(和文)慢性腎臓病が頸動脈硬化や脳卒中病態、血栓溶解治療に及ぼす影響(脳腎連関)の評価

研究課題名(英文)Influence of chronic kidney disease on carotid atherosclerosis, stroke features, and outcomes of thrombolysis for acute stroke

研究代表者

豊田 一則 (TOYODA, Kazunori)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・部門長

研究者番号：50275450

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円、(間接経費) 1,110,000円

研究成果の概要(和文)：腎臓病と脳血管障害の関係、言い換えれば脳腎連関を解明する目的で、以下の検討を行った。(1)吹田研究に登録された都市型住民において、慢性腎臓病が頸動脈硬化の独立した危険因子となり、慢性腎臓病の有無に血圧カテゴリーを加えた交互作用が頸動脈硬化に対して存在した。(2)単施設急性期脳出血患者において、入院後早期の腎機能低下に超急性期収縮期血圧高度低下が有意に関連し、また腎機能低下者に転帰不良例が多かった。(3)多施設共同研究で、腎機能障害が脳梗塞rt-PA静注療法の治療成績不良や脳出血の3か月後転帰不良に独立して関連した。(4)脳血管障害と慢性腎臓病の関連を、英文総説に纏め、本研究成果も採り入れた。

研究成果の概要(英文)：To determine associations between chronic kidney disease (CKD) and cerebrovascular diseases, in the other words cerebro-renal interaction, the following studies were performed. (1) In the Suita Study, an epidemiological study involving Japanese urban residents, the association of CKD with carotid atherosclerosis was modest, but CKD was independently associated with carotid atherosclerosis in hypertensive subjects. (2) In acute intracerebral hemorrhage patients, excessive reduction of systolic blood pressure was associated with acute worsening renal function. Worsening renal function was related to unfavorable clinical outcome. (3) In the multicenter study, renal dysfunction was independently associated with unfavorable outcomes in rt-PA-treated ischemic stroke patients and those in intracerebral hemorrhage patients. (4) An English review on cerebro-renal interaction was completed partly based on the current study results.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：脳血管障害 慢性腎臓病 頸動脈硬化 脳腎連関

1. 研究開始当初の背景

腎臓病と心臓病の深い関係、いわゆる心腎連関と同等ないしそれ以上に、腎臓病と脳血管障害の関係、言い換えれば脳腎連関に注意を払う必要がある。とくにわが国では脳卒中患者が多く、関連する神経疾患としての認知機能障害なども増加しており、両者の関連を解明することが、腎臓病、脳血管障害の治療成績向上にも繋がりが得る。

研究代表者の豊田は、地域の中核透析施設の22年間のデータベースに基づいて、血液透析患者および腹膜透析患者における脳卒中発症頻度やその臨床像を解明した(Toyoda K, et al: Am J Kidney Dis 2005;45:1058-1066; Toyoda K, et al: Cerebrovasc Dis 2004;17:98-105)。

研究分担者の小久保は、都市型一般住民を対象とした疫学研究である吹田研究の登録患者において、慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)の存在が血圧レベルと心臓血管病(脳卒中を含む)の相関関係を強めることを解明した(Kokubo Y, et al: Stroke 2009;40:2674-2679)。

2. 研究の目的

吹田研究における都市型一般住民を、CKDの病期毎に分類し、頸動脈内中膜複合体厚(intima media thickness: IMT)の登録時測定値やプラークの性状と、その経年的変化を検討する。また、研究代表者施設(国立循環器病研究センター)の急性期脳卒中患者、および国立循環器病研究センターを含めた多施設での脳卒中患者を対象に、脳卒中重症度や慢性期転帰、治療成績に及ぼすCKDの影響を検討する。

3. 研究の方法

(1) 吹田研究

対象：吹田研究に登録された一般住民のうち、循環器疾患の既往を有さず、かつ頸動脈超音波検査の同意を得て施行し得た3446例(年齢35-93歳、男性1602例/女性1844例)。吹田研究は無作為抽出された吹田市在住の都市型住民を対象とした疫学研究で、1989年にベースライン調査を行い、年1回のフォローアップを行っている。

方法：頸動脈エコー検査での最大IMT値、狭窄(頸動脈の面積狭窄率25%以上)を頸動脈硬化の指標とした。腎機能カテゴリーは糸球体濾過率(estimated glomerular filtration rate: eGFR)で4群(90 mL/min/1.73m²/60-89 /50-59 /<50)に分け、59未満の2群をCKDとした。健診時血圧値をもとに患者を4群の血圧カテゴリー(至適血圧、正常血圧、正常高値血圧、高血圧)に分類し、頸動脈硬化とCKD有無×血圧カテゴリーの交互作用を調べた。

(2) 国立循環器病研究センター脳卒中データベース研究

対象：国立循環器病研究センターに2011年1月から2012年12月までに入院した、発症48時間以内の脳出血患者連続353例。

方法：入院後48時間以内に、Acute Kidney Injury (AKI) Network 基準におけるstage 1(血清クレアチニン値の0.3 mg/dl以上の増加、または血清クレアチニン値の前値から1.5~2倍への増加)以上の腎機能低下を認められた群の特徴を解明した。

(3) 多施設共同 SAMURAI (Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement) 研究

対象：国内10施設共同の観察研究における、超急性期にrt-PA静注血栓溶解療法を受けた脳梗塞600例。

方法：入院時血清クレアチニン値を用いてeGFRを算出し、同値が60 mL/min/1.73m²未満を腎機能障害と定義した。腎機能障害と臨床転帰の関連を調べた。

対象：国内10施設共同の観察研究における、発症3時間以内の天幕上脳出血患者203例。

方法：入院時血中クレアチニン値から推算したeGFRによって患者を3群(90 mL/min/1.73m²/60-89 /<60)に分け、3か月後までの患者転帰の関連を調べた。

4. 研究成果

(1) 吹田研究

CKDを13.2%(男性16.2%、女性10.5%)に認めた。最大IMT値はeGFRの低下に伴い、女性では有意に厚く(p=0.023)、男性でもその傾向を認めた(p=0.095)。狭窄もeGFRの低下に伴い増加し、eGFR<50群の90群に対する多変量調整オッズ比は1.79(95%CI:1.07-2.98)であった。同じくeGFRが10 mL/min/1.73m²増加する毎の狭窄の多変量調整オッズ比は0.94(95%CI 0.88-1.01)であった。CKDが頸動脈硬化の危険因子であることを、明らかにした。患者を4群の血圧カテゴリーに分類し、頸動脈硬化とCKD有無×血圧カテゴリーの交互作用を調べ、有意な関係を認めた。例えばCKD有×高血圧群はCKD無×至適血圧群に対して、狭窄度25%以上のプラーク病変がオッズ比3.16(95%CI 2.05-4.88)で有意に多かった。

本研究成果を、国立循環器病研究センター脳血管内科の尾原知行が、Stroke誌に発表した(Ohara T, et al: Stroke 2013;44:2537-2539)。

(2) 国立循環器病研究センター脳卒中データベース研究

腎機能低下を353例中28例(8%)に認めた。腎機能低下群は非低下群と比べて入院時NIHSSが高いが有意差はなく(中央値17対14)、退院時NIHSSが高値で(27対8, p=0.008)、退院時完全自立(modified Rankin

Scale [mRS] 0-1) の割合が低かった (7%対18%, $p=0.015$). 多変量解析で6時間後の収縮期血圧75mmHg以上の降圧(オッズ比4.78, 95%CI 1.71 - 13.86)が腎機能低下に独立して有意に関連し、脳出血急性期の急激な降圧が虚血性腎障害を惹起し得ることが示唆された。

本研究成果を、国立循環器病研究センター脳血管内科の鈴木理恵子が、第54回日本神経学会学術集会(2013年、東京)で口演発表した。

(3) 多施設共同 SAMURAI 研究

超急性期にrt-PA静注による血栓溶解療法を受けた発症前mRS 0-3の脳梗塞患者578例のうち186例(32%)に腎障害患者を認めた。これらの患者は多変量解析にて早期頭蓋内出血(オッズ比1.81, 95%CI 1.16 - 2.84)や3か月後の死亡率(オッズ比2.94, 95%CI 1.38 - 6.42)、自立困難な転帰不良(mRS 4-6: オッズ比1.55, 95%CI 1.01 - 2.38)に独立して関連することを、明らかにした。腎機能障害患者のうち4例は維持血液透析患者であり、1例は透析中、1例は透析終了直後に脳梗塞を発症した。1例がrt-PA投与後に無症候性の異所性頭蓋内出血を発症し、3か月後のmRSは0が1例、2が2例、4が1例であった。

A (eGFR <60 ml/分/m²、37例、女性16例、75±13歳)、B (eGFR 60~89 ml/分/m²、99例、女性34例、65±11歳)、C (eGFR >90 ml/分/m²、67例、女性30例、61±9歳)の3群に分けて検討した。発症後72時間以内の神経症候進行(各々14%, 6%, 6%)や初回CT撮影後24時間以内の血腫拡大(16%, 14%, 18%)に有意な群間差を認めなかった。多変量解析にて、A群は他2群に比べて3か月後転帰良好(mRS 0-2: オッズ比0.21, 95%CI 0.07-0.54)が有意に少なく、転帰不良(mRS 5-6: オッズ比5.87, 95%CI 1.87-19.34)が有意に少なかった。腎機能障害と脳出血転帰との関連が明らかになった。

3年間の研究成果に基づき、脳血管障害とCKDとの関連を、九州大学二宮利治教授と共著で総説に纏めた。「CKD患者の脳卒中発症リスク」、「脳腎関連の機序」、「無症候性脳血管障害へのCKDの関与」、「認知機能へのCKDの関与」、「CKD患者の脳卒中の特徴」、「CKD患者の脳卒中治療法」、「透析患者の脳血管障害」の7つの課題を解説した。2014年のLancet Neurology誌に掲載予定である。

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 9 件)

1. Naganuma M, Koga M, Shiokawa Y, Nakagawara J, Furui E, Kimura K, Yamagami H, Okada Y, Hasegawa Y, Kario K, Okuda S, Nishiyama K, Minematsu K, Toyoda K. Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcomes after intravenous rt-PA: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Study. *Cerebrovasc Dis* 2011;31:123-129 (査読有り)
2. Naganuma M, Mori M, Nezu T, Makihara N, Koga M, Okada Y, Minematsu K, Toyoda K. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for stroke patients receiving maintenance hemodialysis: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA Registry. *Eur Neurol* 2011;66:37-41 (査読有り)
3. Toyoda K. The cerebro-renal interaction in stroke neurology. *Neurology* 2012;78:1898-1899 (査読有り)
4. Koga M, Toyoda K, Yamagami H, et al. Systolic blood pressure lowering to 160mmHg or less using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-Intracerebral Hemorrhage study). *J Hypertens*. 2012;30:2357-2364. (査読有り)
5. Ohara T, Kokubo Y, Toyoda K, et al. Impact of chronic kidney disease on carotid atherosclerosis according to blood pressure category: The Suita Study. *Stroke* 2013;44:3537-3539 (査読有り)
6. Toyoda K. Epidemiology and registry studies of stroke in Japan. *Journal of Stroke* 2013;15:21-26 (査読有り)
7. Toyoda K. Antithrombotic therapy for pregnant women. *Neurologia Medico-chirurgica* 2013;53:526-530 (査読有り)
8. Toyoda K, Steiner T, Epple C, et al. Comparison of the European and Japanese guidelines for the management of intracerebral hemorrhage. *Cerebrovasc Dis*

2013;35:419-429 (査読有り)

9. Toyoda K, Ninomiya T. Stroke and cerebrovascular diseases in chronic kidney disease. Lancet Neurol 2014, in press (査読有り)

〔学会発表〕(計 10 件)

1. 豊田一則: 脳腎連関:透析医療者に知っていただきたい脳卒中最新知見. 第56回日本透析医学会学術集会・総会(招請). 横浜, 2011年6月17日-19日
2. Toyoda K: Medical management of intracranial stenosis(招請). 2nd Hong Kong Neurological Congress cum 24th Annual Scientific Meeting of the Hong Kong Neurological Society, Hong Kong, Oct. 28-30, 2011.
3. 豊田一則: 無症候性脳血管障害: オーバービュー(招請). 第57回日本透析医学会学術集会・総会. 札幌, 2012年6月22日-24日
4. Toyoda K: Intracerebral hemorrhage during oral antithrombotic therapy (招請). Asia Pacific Stroke Conference 2012, Tokyo, Japan, Sep.10-12, 2012
5. 豊田一則: 透析患者の脳血管障害 (招請). 第58回日本透析医学会学術集会・総会. 福岡, 2013年6月21日-23日
6. 豊田一則: 脳卒中医・神経内科医の救急への関わり. 第54回日本神経学会学術大会 (招請). 東京, 2013/6/1
7. 豊田一則: 頸動脈狭窄への内科治療の進歩. 第16回日本栓子検出と治療学会 (招請). 名古屋, 2013/10/12
8. 豊田一則: 超急性期脳梗塞治療: 4.5時間時代の rt-PA 静注療法. 第31回日本神経治療学会総会 (招請). 東京, 2013/11/22
9. Toyoda K: Stroke features & outcomes in CKD patients. European Stroke Conference (招請), London, UK, 2013/5/29
10. Toyoda K: Extending therapeutic time window of hyperacute thrombolytic therapy. The 6th Korea-Japan Joint Stroke Conference (招請), Osaka, 2013/10/5

〔図書〕(計 5 件)

1. 豊田一則(作成委員): JRC 蘇生ガイドライン 2010. へるす出版 2011
2. Toyoda K (編集): Brain, Stroke and Kidney. Karger 2013
3. 豊田一則 (編集): 心原性脳塞栓症と経口抗凝固薬. フジメディカル出版, 2013
4. 峰松一夫, 豊田一則 (編集): 新版 脳梗塞 rt-PA 静注療法実践ガイド. 診断と治療社, 2013
5. 豊田一則 (編集): 脳梗塞診療読本. 中外医学社, 2014

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

豊田 一則 (TOYODA, Kazunori)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・部門長

研究者番号: 50275450

(2)研究分担者

小久保 喜弘 (KOKUBO, Yoshihiro)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号: 20393217

(3)連携研究者

なし