

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591300

研究課題名(和文)脂質異常症(HDLコレステロール低値)が脳梗塞予後および再発に与える影響

研究課題名(英文)The impact of dyslipidemia on the prognosis and the recurrence in the patients with ischemic stroke

研究代表者

桑城 貴弘(KUWASHIRO, TAKAHIRO)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：70568964

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文):福岡脳卒中データベース(Fukuoka Stroke Registry:FSR)を用いて、脳梗塞症例の予後、再発に関する研究を行った。FSRデータは、2015年2月28日現在、10,388症例の登録があった。脳梗塞連続症例を調査し、脳梗塞発症後のスタチン投与がその後の脳卒中再発および死亡を有意に抑制することを証明した。また、糖尿病合併脳梗塞症例では、糖尿病性腎症、HbA1cなどが予後不良の規定因子となることを明らかにした。さらに、心原性脳塞栓症の再発に血清CRP値が関与していることや、血清アディポネクチン値が、脳梗塞の病型診断、発症時の重症度、機能予後に影響することも明らかとなった。

研究成果の概要(英文):We investigated the prognosis of stroke patients from Fukuoka Stroke Registry (FSR) database. On February 28, 2015, the FSR data had the registration of 10,388 cases. In the consecutive ischemic stroke patients, we showed prescribed doses of statins reduced the risks of cerebrovascular events and all-cause mortality in a cohort of Japanese patients with first-ever ischemic stroke. Also, in stroke patients with diabetes mellitus, age, NIHSS score on admission, diabetic nephropathy and HbA1c were independently associated with a poor outcome 1 year after the first ischemic stroke. Furthermore, it was found that in patients with cardioembolic ischemic stroke age and C reactive protein were independent risk factors for recurrence in the first year after onset, and plasma adiponectin values might help to classify stroke subtypes and predict neurological severity and functional outcome in ischemic stroke patients.

研究分野：神経内科

キーワード：脳梗塞 予後 再発 脂質異常症 HDLコレステロール スタチン アディポネクチン

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 我が国においては、動脈硬化性疾患、とくに心筋梗塞を中心とした心血管系疾患と、脳卒中を中心とした脳血管障害による死亡が、死因統計上、がんと並んで大きな位置を占め、死因の約 30%に及んでいる。

(2) 動脈硬化性疾患の制圧は、臨床的に重要かつ緊急な課題であり、医療の効率化に最大限寄与するものと考えられる。

(3) 特に、脂質異常症と脳心血管疾患の関係は重要であり、治療的介入により、予防、コントロールが十分可能である。

(4) 脂質異常症、特に HDL コレステロールに着目し、脳梗塞発症後の機能予後、再発との関係について検討を行い、得られた成果から、予防法、新規治療法、創薬を目指す。

## 2. 研究の目的

(1) HDL コレステロールと、脳梗塞再発の関連について、大規模集団で、より詳細な検討を行う。脳梗塞再発に対する危険因子としての HDL-C 低値を、脳梗塞全体および病型別に再検証する。他の危険因子(高血圧、糖尿病、他)も含めて、脳梗塞再発スコアを構築する。

(2) HDL コレステロールと、脳梗塞発症後の重症度・機能予後との関連を明らかにする。HDL-C 値により、脳梗塞の重症度に差異があるかを、脳梗塞全体および病型別に検証する。脳梗塞発症後、経時的な神経所見の改善度および機能予後の差異を検証する。

(3) 脳梗塞発症後の、心血管疾患発症(再発)と HDL-C との関係を調査する。

(4) 脳梗塞発症後の、血清脂質低下薬による HDL-C 値の変動と、予後・再発との関連を明らかにする。

## 3. 研究の方法

(1) 福岡脳卒中データベース (Fukuoka Stroke Registry; FSR) から得られた、大規模な急性期脳梗塞連続症例群を用いる。

(2) 脳梗塞連続症例において、入院時臨床所見、背景因子、脳卒中専門医による精密な脳梗塞臨床病型診断情報を取得し、脂質異常症、特に HDL コレステロールとの関連について検討を行う。

(3) 前向き登録全症例について、経時的(経年的)な予後調査を行い、機能予後の変遷、脳梗塞再発の有無、その他の心血管疾患発症(再発)に関する情報を取得する。

(4) HDL コレステロール値を主体に、脳梗塞発症後の機能予後、再発、他の心血管疾患との関連を解析、再発関連因子としての HDL コレステロール値の重要性について再検討をする。

(5) 血清脂質低下薬 (HMG-CoA 還元酵素阻害薬、他) の介入による、HDL コレステロール値の改善と脳梗塞後機能予後、再発の関連について検討を行い、二次予防効果を検証する。

## 4. 研究成果

(1) 血清アディポネクチン値について、急性期脳梗塞 171 例とコントロール群 171 例とで比較検討を行った。脳梗塞発症時のアディポネクチン値は、コントロール群と有意差はなかった。しかしながら、脳梗塞を病型別に分類した場合、アテローム血栓性脳梗塞群は、コントロール群よりアディポネクチン値が低く、心原性脳塞栓症群は高い値であった。多変量解析で検討した結果、アディポネクチン値は、アテローム血栓性脳梗塞を診断し得る独立した規定因子であった。また、脳梗塞発症時のアディポネクチン値は脳梗塞重症度と正の相関を示し、3 ヶ月後の機能予後不良群で有意に高値であることが分かった。血清アディポネクチン値は脳梗塞の病型診断に有用であり、なおかつ発症時の重症度およびその後の機能予後を予測しうる因子である。

(2) 脳梗塞急性期 1,874 例の検討において、発症後急性期の血圧高値は、その後の症候増悪や機能予後不良と有意に相関する。

(3) 脳梗塞発症後のスタチン内服と予後について検討。2,822 例の脳梗塞後症例について、発症後のスタチン内服群と非内服群で中央値 2.0 年間の観察を行った結果、スタチン内服群では有意に脳卒中の再発が抑制された。

(4) 心原性脳塞栓症 425 例で、1 年間の脳梗塞再発に関連する危険因子について検討を行った。1 年間の再発率は 12%であり、独立した危険因子としては年齢および発症時の CRP 高値が関連していることが分かった。

(5) 抗凝固療法を施行中に心原性脳塞栓症を発症した症例 602 例の検討において、発症時の PTINR が 2.0 以上の群は、2.0 未満の群に比較して有意に予後が良好であった。

(6) 糖尿病を合併した脳梗塞 452 例について、1 年後の機能予後に関連する因子を調査した。年齢、脳梗塞発症時の重症度 (NIHSS)、糖尿病性腎症、HbA1c が、1 年後の機能予後に影響を及ぼす独立した危険因子であるこ

とが判明した。

(7) 急性期脳梗塞 171 例とコントロール群 171 例で、血清 VEGF 値の検討を行った。VEGF 値は脳梗塞群で高値であり、脳梗塞病型により重症度と相関を示した。

## 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 7 件)

Kuwashiro T, Ago T, Kamouchi M, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, Fukuda K, Sugimori H, Fukuhara M, Awano H, Isomura T, Suzuki K, Yasaka M, Okada Y, Kiyohara Y, Kitazono T. Significance of plasma adiponectin for diagnosis, neurological severity and functional outcome in ischemic stroke - Research for Biomarkers in Ischemic Stroke (REBIOS). *Metabolism*. 2014 Sep;63(9):1093-103. doi:10.1016/j.metabol.2014.04.012. (査読有)

Ishitsuka K, Kamouchi M, Hata J, Fukuda K, Matsuo R, Kuroda J, Ago T, Kuwashiro T, Sugimori H, Nakane H, Kitazono T; FSR Investigators. High blood pressure after acute ischemic stroke is associated with poor clinical outcomes: Fukuoka Stroke Registry. *Hypertension*. 2014 Jan;63(1):54-60. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02189. (査読有)

Makihara N, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R, Ago T, Kuroda J, Kuwashiro T, Sugimori H, Kitazono T; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Statins and the risks of stroke recurrence and death after ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Atherosclerosis*. 2013 Dec;231(2):211-5. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.017. (査読有)

Kuwashiro T, Sugimori H, Ago T, Kuroda J, Kamouchi M, Kitazono T; FSR Investigators (see appendix). Predictive role of C reactive protein in stroke recurrence after cardioembolic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *BMJ Open*. 2013 Nov 14;3(11):e003678. doi:10.1136/bmjopen-2013-003678. (査読有)

Nakamura A, Ago T, Kamouchi M, Hata J,

Matsuo R, Kuroda J, Kuwashiro T, Sugimori H, Kitazono T; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Intensity of anticoagulation and clinical outcomes in acute cardioembolic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke*. 2013 Nov;44(11):3239-42. doi:10.1161/STROKEAHA.113.002523. (査読有)

Kuwashiro T, Sugimori H, Ago T, Kuroda J, Kamouchi M, Kitazono T. The impact of predisposing factors on long-term outcome after stroke in diabetic patients: the Fukuoka Stroke Registry. *Eur J Neurol*. 2013 Jun;20(6):921-7. doi:10.1111/ene.12100. (査読有)

Matsuo R, Ago T, Kamouchi M, Kuroda J, Kuwashiro T, Hata J, Sugimori H, Fukuda K, Gotoh S, Makihara N, Fukuhara M, Awano H, Isomura T, Suzuki K, Yasaka M, Okada Y, Kiyohara Y, Kitazono T. Clinical significance of plasma VEGF value in ischemic stroke - research for biomarkers in ischemic stroke (REBIOS) study. *BMC Neurol*. 2013 Apr 8;13:32. doi:10.1186/1471-2377-13-32. (査読有)

[学会発表](計 13 件)

船津世絵良, 桑城貴弘, 吾郷哲朗, 矢坂正弘, 前田亘一郎, 上床武史, 湧川佳幸, 鴨打正浩, 岡田靖, 北園孝成. 脳出血急性期における発症前抗血栓療法と急性期血圧管理-Fukuoka Stroke Registry-. 第 55 回日本神経学会学術大会 2014 年 5 月, 福岡.

脇坂佳世, 桑城貴弘, 吾郷哲朗, 前田亘一郎, 上床武史, 湧川佳幸, 矢坂正弘, 鴨打正浩, 岡田靖, 北園孝成. 一過性脳虚血発作発症後の血圧管理と脳卒中再発の関係-Fukuoka Stroke Registry-. 第 55 回日本神経学会学術大会 2014 年 5 月, 福岡.

由比智裕, 桑城貴弘, 吾郷哲朗, 竹迫仁則, 古森元浩, 鴨打正浩, 岡田靖, 北園孝成. Body Mass Index が脳梗塞患者の長期予後に及ぼす影響-Fukuoka Stroke Registry-. 第 55 回日本神経学会学術大会, 2014 年 5 月, 福岡.

中西泰之, 桑城貴弘, 吾郷哲朗, 矢坂正弘, 前田亘一郎, 上床武史, 湧川佳幸, 鴨打正浩, 岡田靖, 北園孝成. Transient Ischemic Attack (TIA)における心房細動の影響-Fukuoka Stroke Registry-. 第

55回日本神経学会学術大会 2014年5月, 福岡.

芝原友也, 桑城貴弘, 吾郷哲朗, 矢坂正弘, 前田亘一郎, 上床武史, 湧川佳幸, 鴨打正浩, 岡田靖, 北園孝成. 脳梗塞患者における入院時高血糖および尿蛋白と機能予後の関係 -Fukuoka Stroke Registry-. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月, 福岡.

三浦聖史, 桑城貴弘, 吾郷哲朗, 矢坂正弘, 前田亘一郎, 上床武史, 湧川佳幸, 鴨打正浩, 岡田靖, 北園孝成. 心房細動の病型による脳梗塞発症時の重症度の差異についての検討 -Fukuoka Stroke Registry-. 第55回日本神経学会学術大会, 2014年5月, 福岡.

Kuwashiro T, Kamouchi M, Kumai Y, Maeda K, Uwatoko T, Wakugawa Y, Ago T, Yasaka M, Okada Y, Kitazono T. The impact of estimated glomerular filtration rate on a recurrence of ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. International Stroke Conference 2014 Feb, San Diego.

山元由美, 桑城貴弘, 吾郷哲朗, 松尾龍, 黒田淳哉, 杉森宏, 鴨打正浩, 北園孝成. rt-PA 静注療法における入院時高血糖と機能予後との関係 -Fukuoka Stroke Registry-. 第54回日本神経学会学術大会, 2013年5月, 東京.

古田芳彦, 桑城貴弘, 松尾龍, 脇坂佳世, 金澤有華, 熊井康敬, 吾郷哲朗, 荒川修治, 鴨打正浩, 北園孝成. 脳梗塞患者における急性期尿酸高値と脳卒中再発の関係 -Fukuoka Stroke Registry-. 第54回日本神経学会学術大会, 2013年5月, 東京.

Matsuki T, Kuwashiro T, Fujimoto S, Mezuki S, Jinnouchi J, Kamouchi M, Ishitsuka T, Kitazono T. High non-HDL cholesterol is associated with acute neurological deterioration in ischemic stroke patients: the Fukuoka Stroke Registry. International Stroke Conference 2013 Feb, Hawaii.

Kuwashiro T, Ago T, Kamouchi M, Matsuo R, Kuroda J, Isomura T, Awano H, Suzuki K, Sugimori H, Kiyohara Y, Kitazono T. Plasma interleukin-6 values are associated with neurological severity in ischemic stroke. International Stroke Conference 2013 Feb, Hawaii.

Kuwashiro T, Ago T, Kamouchi M, Matsuo R, Kuroda J, Isomura T, Awano H, Suzuki K, Sugimori H, Kiyohara Y, Kitazono T. Glucagon-like peptide-1 is increased in blood plasma and may play neuroprotective roles after ischemic stroke in human. International Stroke Conference 2013 Feb, Hawaii.

桑城貴弘, 杉森宏, 熊井康敬, 黒田淳哉, 吾郷哲朗, 鴨打正浩, 北園孝成. 推定糸球体濾過量 (eGFR) と脳梗塞再発の関連 -Fukuoka Stroke Registry-. 第53回日本神経学会学術大会, 2012年5月, 東京.

[その他]  
ホームページ  
<http://www.fukuoka-stroke.net/>

## 6. 研究組織

- (1) 研究代表者  
桑城 貴弘 (KUWASHIRO TAKAHIRO)  
九州大学・医学研究院・研究員  
研究者番号: 70568964
- (2) 研究分担者  
北園 孝成 (KITAZONO TAKANARI)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号: 70284487
- (3) 連携研究者  
鴨打 正浩 (KAMOUCHI MASAHIRO)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号: 80346783