

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293158

研究課題名(和文)脳卒中医療システムの効果および効率に関する研究

研究課題名(英文)Effectiveness and efficiency of stroke care system

研究代表者

鴨打 正浩(Kamouchi, Masahiro)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80346783

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 11,600,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中医療システムの効果、効率を上げるために、脳卒中疾患コホートにおける構造化データベースを用いて、急性期診療行為と臨床アウトカムとの間の関連性について定量的な解析を行った。短期機能・生命予後、および長期予後に影響を及ぼす因子を抽出し、その影響度を評価することが可能となった。これらの因子を含めた臨床指標を設定し、医療の質を定量化し、脳卒中医療の効果、効率を改善することが重要と考えられる。

研究成果の概要(英文)：We aimed to elucidate the impact of stroke care on clinical outcomes in patients with acute stroke to improve effectiveness and efficiency of stroke care system. For this purpose, we enrolled stroke patients who were hospitalized in 7 hospitals in Fukuoka, Japan. We collected information about patients' background, acute care, and post-stroke clinical outcomes with standardized methods. Using this large-scale, multi-center, prospective stroke registry, we evaluated the association between each component of stroke care and post-stroke clinical outcomes, such as short-term functional outcome, long-term cardiovascular events, and prognosis. In this study, we developed risk prediction models for post-stroke clinical outcomes, which enables us to determine whether each health care for acute stroke is clinically significant or not. These findings are important to improve effectiveness and efficiency of stroke care system.

研究分野：医療管理学

キーワード：脳卒中 診療行為 機能予後

1. 研究開始当初の背景

脳卒中はわが国の死因の第四位を占めるが、脳卒中死亡率は予防医療、急性期治療法の進歩、診療体制の整備等により低下してきた。しかしながら、脳卒中発症後には依然として後遺症を残し日常生活動作が障害されることが多く、介護が必要な原因疾患の第一位を占める。少子高齢化が急速に進行するわが国にとって喫緊の課題である健康寿命の延伸のためにも、脳卒中の発症予防、重症化予防、再発予防が重要と言える。一方、高齢者人口の増加、医療の高度化に伴い、医療費は増加の一途をたどっている。今後も医療費の増大は避けられず、いかに効果的、効率的な医療を行うかが求められている。

脳卒中医療が脳卒中患者の機能・生命予後にどのような影響を及ぼすかについては必ずしも明らかではない。相互の関係性を評価し、それらを数理的に定量化するためには診療行為を含む診療データと、予後を含む臨床データを、網羅的、高精度に収集する必要がある。しかしながら、本邦におけるリアルワールドデータを用いた解析は少なく、脳卒中医療と機能・生命予後の関連については不明な点が多い。

2. 研究の目的

本研究の目的は、急性期脳卒中患者に対して行われた診療を可視化するとともに、患者の予後に及ぼす影響を明らかにすることである。そのため、急性期脳卒中患者を対象に、診療データを網羅的に収集するとともに、患者アウトカムを調査しデータベース化する。実臨床場面における臨床・予後データと統合することで、診療行為が機能予後、生命予後に及ぼす影響を、患者背景を調整した上で定量化することが可能となる。各診療行為の効果の大きさを参考に臨床指標を設定することで、実臨床場面で行われている脳卒中医療の効果、効率の改善につなげる。

3. 研究の方法

福岡県内7施設に入院した発症7日以内の脳卒中患者の診療情報を、同意取得をした上で個人情報情報を削除し、匿名化してデータベース化した。研究計画については各施設の倫理審査委員会で承認を受け、臨床研究登録済みである(UMIN000000800)。入院中に行われた診療行為をデータベース化するためのシステムを構築し、退院後には予後調査も行った。標準化、構造化したデータセットを作成した上で、クリーニングを行い、データの解析精度を上げた。機械学習手法等を用いて、発症、重症化、再発に関連する因子を抽出した。設定したアウトカムとの関連性は、ロジスティック回帰分析などの線形回帰を用いて、患者背景を調整した後に、影響の程度を数理的に明らかにした。また、予後を予測する予測モデルを作成し、高リスク患者の抽出システムを構築した。

4. 研究成果

平成29年3月末までに脳卒中患者13,476人(89%)より同意を取得し登録を行った。統合データベースを用いて、臨床アウトカムに対する種々の関連について明らかにした。

(1) 脳卒中発症に関連する因子

脳梗塞の発症に関連する大気汚染物質が注目されている。以前、我々は黄砂の飛来がアテローム血栓性梗塞の発症に関連している可能性を報告したが(文献1)、今回は微小粒子状物質PM2.5に注目して検討を行った。その結果、PM2.5曝露後に脳梗塞リスクが上昇することが示唆された(論文3)。

非弁膜症性心房細動に起因する心原性脳塞栓患者の発症要因についての詳細はこれまで明らかではなかった。そこで、非弁膜症性心房細動合併脳梗塞患者を対象に、発症前の予防治療等の発症原因を調査した結果、under-diagnosis、underuse、under-dosingが約9割を占めることを明らかにした(論文6)。

(2) 脳卒中の再発予測因子

以前の検討で、脳梗塞患者における再発リスクスコア(文献2)、TIA患者における脳梗塞発症リスク因子(文献3)について報告をした。今回は、脳梗塞の既往を有する抗凝固療法中の非弁膜症性心房細動患者における再発リスクについて検討した結果、従来のリスク因子とは独立して左房径が長期の再発と関連していることを見出した(論文1)。一方、脳梗塞関連遺伝子と考えられるPKC多型については、脳梗塞再発と有意な関連が認められなかった(論文11)。

(3) 脳梗塞後の予後予測因子

発症前の種々の病態が脳梗塞発症後の機能予後に影響していることを明らかにした。例えば、発症前に認知機能障害がある患者(論文2)や、高齢の女性(論文8)では、脳梗塞後の機能予後が不良であった。逆に、発症時のスタチン治療は機能予後の改善と関連している可能性が示唆された(論文4)。また、発症時の高感度CRPを測定し予後との関連を検討した結果、高感度CRPは独立した予後不良の関連因子であり、予後の予測に有用なバイオマーカーと考えられた(論文5)。急性期の収縮期・拡張期血圧に関しては、以前、血圧値が予後に影響していることを示したが(文献4)、亜急性期の収縮期血圧の日間変動も機能予後に関連していることを明らかにした(論文7)。さらに、脳梗塞後の消化管出血の頻度やその原因について詳細を調査するとともに、急性期治療中の消化管出血は機能予後の悪化因子であることを明らかにした(論文10)。

(4) 急性期治療の効果

高齢者における血栓溶解療法の有効性、安全性は明らかでなかったため、80歳以上の高齢者を対象にプロペンシティスコアマッチン

グを行い、有用性、安全性について検討を行った。その結果、高齢者であっても出血リスクを高めることなく、機能予後を改善する可能性が示された(論文9、12)。

(5) 発症-治療開始時間の効果

血栓溶解療法や血管内治療による血栓除去療法等の再灌流療法の有効性には時間依存性があることが示されているが、脳梗塞の発症から再灌流療法が適用できるまでの時間(therapeutic time window)は短い。再灌流療法を行わない患者や軽症例でも、発症から来院・治療開始までの時間が予後と関連しているかどうかは不明である。今回、発症から来院までの時間が予後とどのような関連があるかを検討した結果、再灌流療法を行わない患者、軽症な患者でも発症から早期の来院は機能予後の改善効果があることを示した。また、来院までの時間を早めるために救急車利用は有効だが、どのような脳卒中症状が救急車利用と関連しているかについての詳細は不明であった。今回、脳卒中症状によって救急車利用の頻度が異なることを示した。これらは今後の脳卒中教育、啓蒙活動に重要な知見と考えられた。

(6) 原因不明脳卒中の病態

脳梗塞患者の中には、詳細な検討を行っても原因が特定できないケースが少なからず存在する。今回、原因不明脳卒中(cryptogenic stroke)の実態について大規模な調査を行い、その詳細を明らかにした。

(7) 脳卒中医療の臨床指標

医療の質の指標として、脳卒中患者の予後、血栓溶解療法適応率、抗血栓治療施行率などを検討した結果、施設、地域によりこれらの臨床指標に差があることを明らかにした。その要因については、現在検討を行っている。

<引用文献>

Kamouchi M et al. Relationship between Asian dust and ischemic stroke: a time-stratified case-crossover study. *Stroke*. 2012;43:3085-7.

Kamouchi M et al. Risk score for predicting recurrence in patients with ischemic stroke: the Fukuoka stroke risk score for Japanese. *Cerebrovasc Dis*. 2012;34:351-7.

Kiyohara T et al. ABCD3 and ABCD3-I scores are superior to ABCD2 score in the prediction of short- and long-term risks of stroke after transient ischemic attack. *Stroke*. 2014;45:418-25.

Ishitsuka K et al. High blood pressure after acute ischemic stroke is associated with poor clinical outcomes: Fukuoka Stroke Registry. *Hypertension*. 2014;63:54-60.

Ogata T, Matsuo R, Kiyuna F, Hata J, Ago T, Tsuboi Y, Kitazono T, Kamouchi M. Left atrial size and long-term risk of recurrent stroke after acute ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc*. 査読あり, (印刷中)

Wakisaka Y, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, Kitazono T, Kamouchi M, Ago T; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Adverse influence of pre-stroke dementia on short-term functional outcomes in patients with acute ischemic stroke: The Fukuoka Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*. 査読あり, 2017;43:82-89. doi: 10.1159/000453625.

Matsuo R, Michikawa T, Ueda K, Ago T, Nitta H, Kitazono T, Kamouchi M; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Short-term exposure to fine particulate matter and risk of ischemic stroke. *Stroke*. 査読あり, 2016;47:3032-3034.

Ishikawa H, Wakisaka Y, Matsuo R, Makihara N, Hata J, Kuroda J, Ago T, Kitayama J, Nakane H, Kamouchi M, Kitazono T; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Influence of statin pretreatment on initial neurological severity and short-term functional outcome in acute ischemic stroke patients: The Fukuoka Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis*. 査読あり, 2016;42:395-403.

Matsuo R, Ago T, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, Kuwashiro T, Kitazono T, Kamouchi M; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Plasma C-reactive protein and clinical outcomes after acute ischemic stroke: A prospective observational study. *PLoS One*. 査読あり, 2016;11:e0156790. doi: 10.1371/journal.pone.0156790.

Nakamura A, Kuroda J, Ago T, Hata J, Matsuo R, Arakawa S, Kuwashiro T, Yasaka M, Okada Y, Kitazono T, Kamouchi M; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Causes of ischemic stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis*. 査読あり, 2016;42:196-204. doi: 10.1159/000445723.

Fukuda K, Kai H, Kamouchi M, Hata J, Ago T, Nakane H, Imaizumi T, Kitazono T; FSR Investigators. Day-by-day blood pressure variability and functional outcome after acute ischemic stroke: Fukuoka Stroke Registry. *Stroke*. 査読あり, 2015;46:1832-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009076.

Irie F, Kamouchi M, Hata J, Matsuo R,

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計12件)

Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T; FSR Investigators. Sex differences in short-term outcomes after acute ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. *Stroke*. 査読あり, 2015;46:471-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.006739.

Matsuo R, Kamouchi M, Fukuda H, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T; FSR Investigators. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for ischemic stroke patients over 80 years old: the Fukuoka Stroke Registry. *PLoS One*. 査読あり, 2014;9:e110444. doi: 10.1371/journal.pone.0110444.

Ogata T, Kamouchi M, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, Ago T, Sugimori H, Inoue T, Kitazono T; Fukuoka Stroke Registry. Gastrointestinal bleeding in acute ischemic stroke: recent trends from the Fukuoka Stroke Registry. *Cerebrovasc Dis Extra*. 査読あり, 2014;4:156-64. doi: 10.1159/000365245.

Matsuo R, Ago T, Hata J, Kuroda J, Wakisaka Y, Sugimori H, Kitazono T, Kamouchi M; FSR Investigators. Impact of the 1425G/A polymorphism of PRKCH on the recurrence of ischemic stroke: Fukuoka Stroke Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 査読あり, 2014;23:1356-61. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.11.011.

Matsuo R, Kamouchi M, Ago T, Hata J, Shono Y, Kuroda J, Wakisaka Y, Sugimori H, Kitazono T; FSR investigators. Thrombolytic therapy with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in Japanese older patients with acute ischemic stroke: Fukuoka Stroke Registry. *Geriatr Gerontol Int*. 査読あり, 2014;14:954-9. doi: 10.1111/ggi.12205.

[学会発表](計14件)

Matsuo R, Yuko Y, Kamouchi M, Sugimori H, Shono Y, Ago T, Kitazono T. Association between neurological symptoms at stroke onset and use of ambulance -The Fukuoka Stroke Registry, Asian Pacific Stroke Conference (APSC) 2016, 2016年7月15-17日, Brisbane (Australia)

Noichi Y, Matsuo R, Arakawa S, Furukawa S, Muraio K, Ito Y, Kitamura T, Ago T, Kamouchi M, Kitazono T. Informed consent in a multicenter stroke registry: Fukuoka Stroke Registry (FSR), Asian Pacific Stroke Conference (APSC) 2016, 2016年7月15-17日, Brisbane

(Australia)

Wakisaka K, Kuwashiro T, Ago T, Makiyama N, Takaba H, Yasaka M, Kamouchi K, Okada Y, Kitazono T. Blood pressure and stroke recurrence after transient ischemic attack: the Fukuoka Stroke Registry, European Stroke Organisation Conference ESOC 2016, 2016年5月10-12日, Barcelona (Spain)

Matsuo R, Kamouchi M, Kiyuna F, Ago T, Kitazono T; FSR Investigator. Cardiovascular outcomes in patients with minor ischaemic stroke or high-risk transient ischaemic attack in Japan: the Fukuoka Stroke Registry, European Stroke Organisation Conference ESOC 2016, 2016年5月10-12日, Barcelona (Spain)

Kiyuna F, Matsuo R, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kamouchi M, Kitazono T. Association between high-sensitivity CRP at stroke onset and clinical outcomes in patients with small vessel occlusion, European Stroke Organisation Conference ESOC 2016, 2016年5月10-12日, Barcelona (Spain)

Wakisaka Y, Matsuo R, Hata J, Kuroda J, Ago T, Kamouchi M, Kitazono T. Pre-stroke dementia is associated with poor functional outcome after acute ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry, International Stroke Conference 2016, 2016年2月17-19日, Los Angeles (USA)

Matsuo R, Kamouchi M, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T; FSR investigators. Pioglitazone treatment and long-term post-stroke prognosis in diabetic patients with acute ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry, Asia Pacific Stroke Conference 2015, 2015年10月2-4日, Kuala Lumpur (Malaysia)

Matsuo R, Kamouchi M, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T. Association of high-sensitivity C-reactive protein at stroke onset with short-term clinical outcomes after ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry, European Stroke Organisation Conference 2015, 2015年4月17-19日, Glasgow (United Kingdom)

Ishikawa H, Wakisaka Y, Makiyama N, Ago T, Kuroda J, Matsuo R, Hata J, Kitayama J, Nakane H, Kamouchi M, Kitazono T. Statin pretreatment is associated with initial stroke severity in non-cardioembolic ischemic stroke patients with dyslipidemia: the Fukuoka Stroke Registry, European Stroke

Organisation Conference 2015, 2015年4月17-19日, Glasgow (United Kingdom)

Kumamoto M, Fujimoto S, Osaki M, Ishitsuka T, Ago T, Kamouchi M, Kitazono T. Efficacy of prior antiplatelet treatment in patients with noncardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack, 9th World Stroke Congress, 2014年10月22-25日, Istanbul (Turkey)

Nakane H, Kitayama J, Yoshikawa Y, Ishikawa H, Nakamura A, Ago T, Kamouchi M, Kitazono T. Clinical features of cerebral venous thrombosis in Japanese patients, 9th World Stroke Congress, 2014年10月22-25日, Istanbul (Turkey)

Fukuda K, Kai H, Kamouchi M, Hata J, Ago T, Imaizumi T, Kitazono T. Within-individual day-by-day blood pressure variability during subacute stage predicts functional and long-term survival outcomes in ischemic stroke patients: Fukuoka Stroke Registry, Congress of the European Society of Cardiology 2014, 2014年8月30日-9月3日, Barcelona (Spain)

Matsuo R, Kamouchi M, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for ischemic stroke patients over 80 years old: a propensity score matched analysis from the Fukuoka Stroke Registry, European Stroke Conference, 2014年5月6-9日, Nice (France)

Osaki M, Fujimoto S, Jinnouchi J, Kumamoto M, Ago T, Kamouchi M, Ishitsuka T, Kitazono T. Clinical characteristics of diffusion weighted imaging (DWI) false-negative stroke: the Fukuoka stroke registry, European Stroke Conference, 2014年5月6-9日, Nice (France)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鴨打 正浩 (KAMOUCHI Masahiro)
九州大学 医学研究科・教授
研究者番号：80346783

(2) 研究分担者

福田 治久 (FUKUDA Haruhisa)
九州大学 医学研究科・准教授
研究者番号：30572119

北園 孝成 (KITAZONO Takanari)
九州大学 医学研究科・教授
研究者番号：70284487

馬場園 明 (BABAZONO Akira)
九州大学 医学研究科・教授
研究者番号：90228685