

平成30年6月22日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26460756

研究課題名(和文) 脳梗塞亜急性期における血圧変動の意義：福岡県多施設患者登録システムの検討

研究課題名(英文) Blood Pressure Variability and Functional Outcome After Acute Ischemic Stroke: Fukuoka Stroke Registry

研究代表者

福田 賢治 (Fukuda, Kenji)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号：10624512

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳梗塞患者において、亜急性期血圧の意義に関する検討は極めて少なく、特に血圧変動に焦点を当てた研究は稀である。本研究は、福岡県内の7医療施設で進めている急性期脳梗塞患者登録システム(Fukuoka Stroke Registry: FSR)を用いて、発症24時間以内の初発脳梗塞2566例を対象とする検討を実施した。結果、亜急性期(発症4-10病日)の日間血圧日間変動幅が大きくなる程、3カ月後の機能転帰不良(mRS 3)に至る多変量調整後オッズ比が高くなった。一方、急性期(発症1-3病日)ではそのような傾向はみられなかった。以上より、亜急性期血圧変動の増大が短期機能予後に関連することを示した。

研究成果の概要(英文)：The relationship between blood pressure (BP) variability and functional outcome in patients with acute ischemic stroke remains unclear. This study aimed to elucidate whether in-hospital day-by-day BP variability is associated with functional outcome after acute ischemic stroke. Using the Fukuoka Stroke Registry, we included 2566 patients with a first-ever ischemic stroke who had been functionally independent before the onset and were hospitalized within 24 hours. After adjustment for multiple confounding factors, day-by-day BP variability during the subacute stage (4-10 days after onset) was independently associated with a poor functional outcome. In contrast, no association was found between indices of BP variability during the acute stage and functional outcome after adjusting for potential confounders. These data suggest that intraindividual day-by-day BP variability during the subacute stage is associated with the 3-month functional outcome after acute ischemic stroke.

研究分野：医学

キーワード：血圧変動 脳梗塞 予後

1. 研究開始当初の背景

(1) 脳梗塞は、我が国では心筋梗塞に倍する発症頻度で、寝たきりや認知症の主要な原因にもなっている。その最大の危険因子が高血圧であり、福岡県内の7医療施設で進めている急性脳梗塞患者登録システム (Fukuoka Stroke Registry: FSR) でも、高血圧を有する例は79%を占めていた。

(2) 脳梗塞患者の血圧は発症直後から著明な上昇を示し、その後低下していく。FSRの脳梗塞患者データの予備的検討でも、発症24時間以内に入院した1469例において、入院後3日間程で収縮期血圧は急速な低下を示し、その後は徐々に低下をしていくことが観察された。

(3) 脳梗塞急性期の血圧上昇は脳虚血部位の血流保持のために必要な生理的反応であるとされているが、我々は急性期の血圧値が高い方が短期機能予後は悪いという結果を報告した。また、急性期に血圧変動の大きいことが、脳梗塞患者の予後不良因子であることも報告されている。

(4) 外来血圧値に基づく研究において、受診毎の収縮期血圧変動の幅が大きいことは、脳卒中発症の強い予見因子となっていることが示された。また、家庭血圧測定における毎日の血圧変動の幅 (day-by-day variability) が大きいと、心血管疾患と脳卒中による死亡のリスクが上昇することも見出されている。

(5) 脳梗塞亜急性期患者の血圧測定値で、標準偏差・変動係数 (血圧変動指標) の増大が、平均の血圧とは独立して、3ヶ月後機能予後不良に関連するとの報告がなされた。

(6) これまで、脳梗塞患者の血圧研究では、主に入院早期または慢性期測定の血圧値に基づく検討がなされており、亜急性期の血圧値に関する検討は、(5)で示したKangらの報告のみであり、長期予後との関係が国内外で調査されたことはなかった。

(7) 我々は、2007年より福岡県内の脳卒中診療基幹医療7施設で急性脳梗塞患者登録システム (Fukuoka Stroke Registry: FSR) を開始し、前向き登録数は7853例に至っていた。約2000項目にわたる臨床データ入力を行い、同時に追跡率97%で予後調査も実施している。このように、脳卒中疾患コホート集団の形成にすでに成功しており、今後も規模の拡大と追跡調査の継続を行うことで、確実に成果が得られると考えられた。

(8) 我々は、自然高血圧発症ラットに両側圧受容体遮断術を実施することにより血圧変動高血圧モデルを開発し、臓器障害助長に心血管の炎症が関与していることを示した。

以上のことより、我々は脳梗塞亜急性期の血圧変動という新たな視点から治療戦略を求めて行こうと考えた。

2. 研究の目的

脳梗塞入院患者において、亜急性期血圧の意義に関する検討は極めて少なく、特に血圧変動に焦点を当てた研究は稀である。本研究では、福岡県内の7医療施設で進めている急性期脳梗塞患者登録システム (Fukuoka Stroke Registry: FSR) を用いて、亜急性期の血圧、特に血圧変動の増大が短期機能予後に及ぼす影響、亜急性期の血圧値は全死亡・脳梗塞再発などの長期予後を予見し得るか、という横断的・縦断的研究を実施し、亜急性期の血圧および血圧変動の脳血管障害リスクとしての意義を明らかにしたいと考えた。これによって、急性期病院退院前の血圧データに基づいた、新たな慢性期血圧管理戦略を確立することを具体的目標とした。

3. 研究の方法

(1) 対象として、FSRの前向き研究登録患者から、発症前は自立していた、発症24時間以内の初発脳梗塞患者を抽出した。

(2) 急性期を発症1-3日、亜急性期を発症

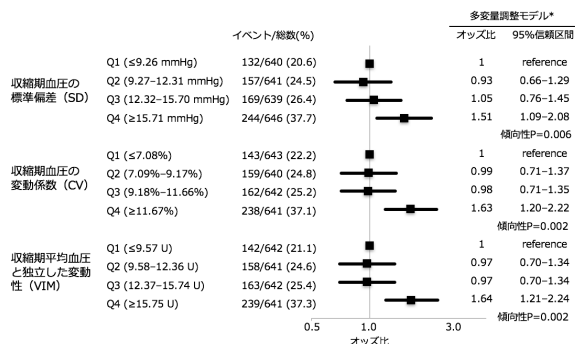
4-10日とした。日間変動の評価には、標準偏差(standard deviation; SD), 標準偏差を平均の血圧で割った CV(coefficient of variation; SD/mean), 平均値とは独立した変動性 VIM(variation independent of mean) を用いて、患者毎に測定した。

(3) 短期予後評価指標として、発症から3ヶ月後の日常生活動作の非自立と入院中の神経症状の増悪を用い、血圧評価項目との関連を検討した。

4. 研究成果

(1)急性期(発症1-3日)の血圧の日間変動と機能予後との関連はみられなかった。

(2)亜急性期(発症4-10日)の血圧の日間変動は、最も大きい群では小さい群と比べて有意に3カ月後の機能転帰が不良(mRS 3)となった。具体的には、血圧の日間変動の評価は、標準偏差(SD)、変動係数(CV)、平均値とは独立した変動性(VIM)を用いて、それぞれについて4分位でカテゴリー分類し(Q1-Q4) Q1をReferenceとして血圧日間変動が大きくなる時の3カ月後の機能予後不良となるオッズ比を求めた。多変量調整(性, 年齢, BMI, 高血圧, 糖尿病, 脂質異常, 心房細動, 病型, eGFR, 梗塞部位, 4-10病日の降圧剤投与, NIHSS, tPA治療, 平均血圧で調整)後のオッズ比(95%信頼区間)は、Q4群ではSDで1.51(1.09-2.08) CVで1.63(1.20-2.22) VIMで1.64(1.21-2.24)といずれにおいても有意に増加した。また、いずれにおいても有意な傾向がみられた(傾向性定:SD, P=0.006; CV, P=0.002; VIM, P=0.002)。



また、血圧の日間変動が大きい群では、神経症状の増悪(退院時NIHSSが入院時NIHSSより2点以上増加)の割合も有意に増加した。

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1件)

Fukuda K, Kai H, Kamouchi M, Hata J, Ago T, Nakane H, Imaizumi T, Kitazono T. Day- by-Day Blood Pressure Variability and Functional Outcome After Acute Ischemic Stroke: Fukuoka Stroke Registry. Stroke 46:1832-1839, 2015. (査読有り)

[学会発表](計1件)

1. Fukuda K, Kai H, Kamouchi M, Hata J, Ago T, Imaizumi T, Kitazono T for the FSR Investigators: 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. European Society of Cardiology Congress 2014, Barcelona, Spain, August 30-September 3, 2014.

6. 研究組織

(1)研究代表者

福田 賢治 (Fukuda Kenji)

久留米大学・医学部・講師

研究者番号: 10624512

(2)研究分担者

甲斐 久史 (Kai Hisashi)

久留米大学・その他部局等・教授

研究者番号: 60281531

北園 孝成 (Kitazono Takanari)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：70284487

鴨打 正浩 (Kamouchi Masahiro)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：80346783