

平成 30 年 8 月 22 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08849

研究課題名(和文)脳卒中コホート研究を用いた、脳卒中発症後の障害を含む長期予後の解明に関する研究

研究課題名(英文)Disability-adjusted Long-term Prognosis in Ischemic Stroke Patients Using Stroke Registry

研究代表者

松尾 龍 (Matsuo, Ryu)

九州大学・医学研究院・助教

研究者番号：60744589

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)：本研究の目的は、脳卒中疾患コホートを用いて障害を考慮した長期予後を評価することである。5年の追跡期間に再発、死亡、機能予後のデータを収集し、障害調整生存率(Disability-Adjusted Life Year: DALY)を求めた。実際にDALYを用いて血栓溶解療法の有用性を評価できることを明らかにした。血栓溶解療法によるDALYの改善は認めなかった。疾患コホートを用いることで、DALYは障害の程度を正確に評価され、年齢や障害を考慮した疾病負荷が可視化された。DALYの評価は医療政策や治療選択の決定に重要な役割を果たすとともに、医療の質の向上に寄与するものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We aimed to investigate the disability-adjusted long-term prognosis in ischemic stroke patients using stroke registry. The data such as events of recurrent stroke or death and functional outcome by modified Rankin Scale were collected during following 5 years after stroke onset, and disability-adjusted life year (DALY) was evaluated as disability-adjusted long-term prognosis. We examined the usefulness of intravenous thrombolysis for ischemic stroke patients using DALY. There was no difference in DALYs between treated group and non-treated group. In this study, stroke burden adjusted for age or disability was visualized by evaluating the raw data of ischemic stroke patients using stroke registry. It is suggested that the DALY may make an important role in the decision for medical politics and also contribute the improvement of quality of medical services.

研究分野：医療管理学

キーワード：脳卒中 障害調整生存率 血栓溶解療法

1. 研究開始当初の背景

脳卒中は、平成 22 年の調査で要介護の原因疾患の 24.1%を占め、後遺症による身体機能の障害とともに生きていくこととなるが、本邦においては脳卒中後遺症による障害を考慮した生命予後についての評価はこれまでほとんど行われていない。障害調整生存率 (Disability-Adjusted Life Year: DALY) は死亡年齢と障害度を加味した指標として提唱され注目されている^{1) 2)}。DALY 測定では傷病による発生数や罹病期間を粗な統計値を用いた統計モデルで算出するが (DALY=YLL(Years of Life Lost: 寿命ロス年数=死亡数×死亡年齢時の平均余命)+YDL(Years of Life lost due to Disability: 障害によって失われた年数 = 事故数×障害ウエイト×死亡に至る平均年数))、その妥当性について専門家による検証の必要があり、登録研究の活用により正確な DALY の算出が可能になると考えられる。我々は、発症 7 日以内の急性期脳卒中患者を対象とした疾患コホート研究を行い、入院時の臨床情報と退院後の予後情報を収集し、データベース化している (福岡脳卒中データベース: Fukuoka Stroke Registry: FSR)。追跡予後調査の結果を用いて障害を考慮した長期予後を評価することで、脳卒中医療の有用性における新たな知見を生み出すことが可能となる。

2. 研究の目的

本研究では、急性期脳卒中の疾患コホート研究の調査結果を用いて、本邦における脳卒中患者の後遺症を考慮した長期予後を、障害調整生存率 (DALY) を用いて検証し、脳卒中患者に対する医療・介護資源の整備に貢献する情報を提供することを研究目的とした。

3. 研究の方法

急性期脳卒中のコホート研究には、福岡県下の 7 つの脳卒中専門医療機関に入院した発症 7 日以内の急性期脳卒中患者を登録した福岡脳卒中データベース (Fukuoka Stroke Registry: FSR) を用いた。FSR には、性別や年齢、危険因子、重症度、脳卒中病型、治療内容など入院時の患者基本情報が収集されている。退院後は、発症 3 か月後、6 ヶ月後、1 年後、その後 1 年おきに電話調査により追跡予後情報として、脳卒中再発の有無、死亡の有無、電話調査時点の障害の程度 (modified Rankin Scale: mRS) を調査している。本研究の対象は、2007 年 6 月から 2012 年 5 月までに登録された虚血性脳卒中患者 5833 名のうち、5 年間追跡し得た 5373 名とした。

長期予後として、5 年間の再発率、死亡率、mRS による機能予後の推移、障害調整生存率 (Disability-Adjusted Life Year: DALY) を求めた。機能予後の推移は追跡ポイントの前後の mRS の差により、改善、不変、増悪とし、mRS が 6 である場合の死亡の 4 つの群に

分類した。DALY は、以下の式で算出した。

$$\int_{x=a}^{x=a+L} DCx e^{-\beta x} e^{-r(x-a)} dx$$

平成 28 年簡易生命表を用いて発症時年齢 (a) より脳梗塞患者の平均余命を求めた。L は障害の持続期間または死亡時点で期待寿命を表す。C_xexp^{-x} は年齢による重みづけで、C=0.1658、β=0.04 とした。時間割引 (r) は年率 3%とした。障害の重みづけ (D) は mRS に該当する指標を用いた³⁾。さらに、組み換え型組織プラスミノゲンアクチベーター (recombinant tissue plasminogen activator: rt-PA) による経静脈的血栓溶解療法の有用性について、障害を考慮した長期予後である DALY を指標とし、血栓溶解療法の治療群と非治療群の群間比較を行い、検討した。非治療群である対照群はプロペンシテイスコアによるマッチング集団とした。

統計学的手法として、二群間の比較には、適宜、t 検定、マン・ホイットニ検定、二乗検定、Fisher 正確比検定、多群間の比較には、Kruskal-Wallis 検定、分散分析を用いた。求めた DALY に影響を与える因子を検討するため、性別、年齢別 (70 歳未満、70 歳以上 80 歳未満、80 歳以上)、臨床病型別、重症度カテゴリー別 (NIHSS4 点以下、NIHSS5 点以上 9 点以下、NIHSS10 点以上) に層別解析を行った。血栓溶解療法の有用性を示すために、治療群に対して比較する対照群をプロペンシテイスコアマッチングにより求めた。プロペンシテイスコアに用いた変数は、年齢、性別、高血圧、糖尿病、脂質異常、心房細動、喫煙、飲酒、冠動脈疾患、脳卒中既往、BMI、発症前自立、NIHSS、脳梗塞病型、発症来院時間カテゴリーとした。

4. 研究成果

【結果】

(1) 長期予後 (再発率、死亡率、機能予後の推移)

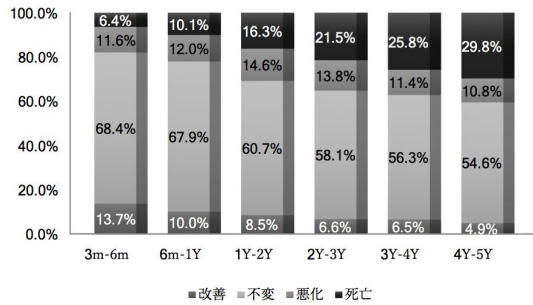
5 年間の追跡期間における追跡時点での脳卒中再発、死亡について総数ならびに発生率を示した (表 1)。

表 1.

	3 か月	6 か月	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年
脳卒中再発	357	450	577	761	907	1011	1101
(%)	6.6%	8.4%	10.7%	14.2%	16.9%	18.8%	20.5%
死亡	213	337	541	873	1153	1388	1599
(%)	4.0%	6.3%	10.1%	16.2%	21.5%	25.8%	29.8%

脳卒中再発は 5 年間で 20%になるが、このうち 3 分の 1 にあたる 6.6%は発症後 3 か月以内に、半数の 10.7%は発症後 1 年以内にみられた。死亡は 5 年間で 30%になるが (年間 6%)、発症後 1 年以内は 10%にみられ、以後は年間 4%程度であった。次に追跡時点における機能予後を、mRS を用いてその推移を評価した (図 1)。発症後 3 か月後から 6 か月の間に、mRS が 1 以上改善したのは 13.7%、

図1. 追跡時点間の mRS 変化の分布



悪化したのは 11.6% であり、変化がみられなかったのは 68.4% であった。その後は死亡例の累積がみられ、5 年後には 29.8% になるが、追跡時点の mRS の変化は死亡例の増加の影響もあるとはいえ、改善する群の割合は漸減し、症状が変わらない群が大半を占めていた。時間の経過とともに mRS における改善は得られなくなることが予測される。

(2) DALY の測定

本邦における虚血性脳卒中患者の DALY を疾患コホートの追跡時点の死亡情報や mRS を用いて算出した。中央値 [四分位] は 2.17 [1.47-3.94] であった。DALY に影響を与える因子をみるために層別解析を行った。年齢カテゴリー別には、70 歳未満、70 歳以上 80 歳未満、80 歳以上でそれぞれ 1.79 [1.28-4.09]、2.50 [1.48-5.06]、2.47 [1.85-3.41] であった。性別では、女性、男性はそれぞれ 2.29 [1.40-3.98]、1.98 [1.52-3.86] であった。脳梗塞の臨床病型別では、心原性脳塞栓、大血管アテローム硬化症、小血管閉塞、その他がそれぞれ 2.82 [1.79-4.49]、2.60 [1.54-4.46]、1.89 [1.45-3.49]、1.79 [1.31-3.45] であった。重症度別カテゴリーでは、NIHSS4 点以下、NIHSS5 点以上 9 点以下、NIHSS10 点以上でそれぞれ 1.74 [1.33-2.85]、3.07 [1.85-5.02]、3.80 [2.56-5.85] であった。

(3) 血栓溶解療法の有用性

血栓溶解療法の有用性について治療群とプロペンシティスコアマッチングによる非治療群の両群間の DALY を測定した。治療群は中央値 [四分位] が 3.07 [1.83-4.51]、非治療群は中央値 [四分位] が 2.51 [1.64-5.05] であり、両群間に有意差はみられなかった。このとき、3 カ月後予後機能良好 (mRS 2) 群の割合は、治療群 48.7%、非治療群 49.2% であり、両群間に有意差をみとめなかった。

【考察】

本研究により以下のことが明らかとなった。1) 地域疾患コホートを用いた虚血性脳梗塞患者の 5 年間の追跡調査では、脳卒中の再発率は 20.5%、死亡率は 29.8% であった。2) 機能予後は、3 カ月後の mRS と比較すると、6 カ月後には 14% に改善がみられたものの、70% は不変であった。その後も死亡率が上昇するが、改善の割合は増加しなかった。3) 虚血性脳卒中発症による DALY は 3.13 で、高

齢者や女性、心原性脳塞栓症、入院時重症例で DALY は高値であった。4) 血栓溶解治療による DALY の改善はみられなかった。

本研究では、本邦の脳梗塞患者の地域疾患コホートを用いて DALY を初めて測定した。従来、障害を加味した疾病負担の定量化のための尺度として、死亡率に加えて質調整生存年数 (Quality-Adjusted Life Year: QALY) などが利用されてきた。QALY は異なる医療技術や政策の経済的評価のための統一的尺度として考案され、生活の質を考慮した生存年を測定する指標である。DALY はさらに年齢による重み付けを行い、死亡のみならず非致死性傷病 (障害) を含めた単一の数値でその傷病の負担を示すことができるという特徴を有する。DALY を測定するためには、性・年齢死亡数と各傷病における罹患数、罹患期間、罹患による健康問題の程度等の情報が必要であるが、これらの情報を正確に把握することは困難であり、疾病モデルを構築しその整合性について検証する必要がある。我々が行っている、急性期脳卒中のコホート研究は、診断基準を標準化している、専門医師による併存症や神経症状等の臨床診断が行われている、欠損値がない、同意取得率が高い (89%)、長期にわたる機能や生命の追跡予後情報を有する、といった特徴を有している。このデータベースを用いることで、DALY の測定に必要な情報を正確に把握し評価しえたことが本研究における成果である。

リアルワールドにおける本邦の脳梗塞患者の長期予後の報告はこれまでみられない。本研究では、再発率、死亡率は 5 年の追跡でそれぞれ 20%、30% で、再発が決して少なくないこと、死亡率がより高いのは高齢者に多く発症していることを示唆しているといえる。脳梗塞は発症後の後遺症により著しく QOL が低下する。5 年間の追跡による機能予後の推移をみると、発症後長期にわたり、mRS でみた機能予後の改善はあまりみられず、多くの患者で後遺症を抱えて続けていることが明らかとなった。後遺症による障害を年齢調整とともに行う評価指標が DALY である。高齢者では年齢調整をおこなっても DALY が高値となっていたが、高齢者で心原性脳塞栓症や重症例が多いことや機能回復に乏しいことを示唆している可能性がある。DALY を臨床における評価指標と活用するため、血栓溶解療法の効果を検証したが、3 カ月後の機能予後ならびに DALY の改善を認められなかった。効果を明らかにすることができなかった原因として、観察研究におけるマッチングの限界があげられる。

本研究のように、障害の程度を正確に評価することで障害を考慮した疾病負担が可視化されることで、医療政策や治療選択の決定に重要な役割を果たすとともに医療の質に貢献が可能になるものと考えられる。

【参考文献】

- 1) Murray CJ. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bulletin of the World Health Organization*. 1994; 72: 429-445.
- 2) 池田俊也, 田端航也. わが国における障害調整生存年 (DALY) - 簡便法による推計の試み -. *医療と社会*. 1998; 8: 83-92
- 3) Hong KS, Saver JL. Quantifying the value of stroke disability outcomes: WHO global burden of disease project disability weights for each level of the modified Rankin Scale. *Stroke*. 2009; 40: 3828-33.

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 10 件)

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*. 2016;47(12):3032-3034. 査読有り

<http://stroke.ahajournals.org/content/47/12/3032.long>

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*. 2016;11(6): e0156790. 査読有り, doi: 10.1371/journal.pone.0156790,

Matsuo R, Yamaguchi Y, Matsushita T, Hata J, Kiyuna F, Fukuda K, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kitazono T, Kamouchi M; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Association Between Onset-to-Door Time and Clinical Outcomes After Ischemic Stroke. *Stroke*. 2017;48(11):3049-3056. 査読有り doi: 10.1161/STROKEAHA.117.018132.

Shono Y, Sugimori H, Matsuo R, Fukushima Y, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kamouchi M, Kitazono T; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Safety of antithrombotic therapy for patients with acute ischemic stroke harboring unruptured intracranial aneurysm. *Int J Stroke*. 2018:1747493018765263. 査読有り doi: 10.1177/1747493018765263.

Ago T, Matsuo R, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, Kitazono T, Kamouchi M;

Fukuoka Stroke Registry Investigators. Insulin resistance and clinical outcomes after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2018;90(17):e1470-e1477. 査読有り, doi:10.1212/WNL.0000000000005358.

〔学会発表〕(計 43 件)

Matsuo R. Pioglitazone treatment and long-term post-stroke prognosis in diabetic patients with acute ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Registry. Asia Pacific Stroke Conference 2015, Kuala Lumpur, Malaysia, 2015.

Matsuo R. Cardiovascular outcomes in patients with minor ischaemic stroke or high-risk transient ischaemic attack in Japan: the Fukuoka Stroke Registry. European Stroke Organisation Conference 2016, Barcelona, 2016

Matsuo R. Association between neurological symptoms at stroke onset and use of ambulance- the Fukuoka Stroke Registry. Asian Pacific Stroke Conference 2016, Brisbane, Australia, 2016

松尾 龍. 発症から来院までの時間が急性期脳梗塞患者の転帰に与える影響: Fukuoka Stroke Registry. 第5回日本心血管脳卒中学会総会, 福岡, 2017

松尾 龍. インスリン抵抗性が急性期脳梗塞後の転帰に与える影響: the Fukuoka Stroke Registry. 第42回日本脳卒中学会学術集会, 福岡, 2018.

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松尾 龍 (MATSUO, Ryu)

九州大学大学院・医学研究院・助教
研究者番号: 60744589

(2) 研究分担者

鴨打 正浩 (KAMOUCI, Masahiro)

九州大学大学院・医学研究院・教授
研究者番号: 80436783

北園 孝成 (KITAZONO, Takanari)

九州大学大学院・医学研究院・教授
研究者番号: 70284487

馬場園 明 (BABAZONO, Akira)

九州大学大学院・医学研究院・教授
研究者番号: 90228685