

令和元年6月10日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09354

研究課題名(和文) 認知機能障害が脳卒中再発に与える影響およびその早期対策法についての研究

研究課題名(英文) The impact of cognitive impairment on stroke recurrence in the patients with ischemic stroke

研究代表者

桑城 貴弘 (TAKAHIRO, KUWASHIRO)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：70568964

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：脳卒中発症後の機能予後、再発について、福岡脳卒中データベース(Fukuoka Stroke Registry; FSR)を用いて、観察研究を行った。FSRデータは、2019年3月時点で、脳卒中発症後1週間以内を満たす16,000症例以上の登録があった。脳卒中症例のうち、脳梗塞連続症例を抽出し、認知症合併症例での再発リスクについて調査を行った。MMSEを認知機能の評価項目として、MMSEの値と脳卒中再発の危険度について検討を行ったところ、認知機能低下症例は正常症例に比して脳卒中再発の危険度が高まり、その程度は軽度認知障害例であっても認知症例と同様であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳梗塞を発症した場合、認知機能が低下している症例では、その後の脳卒中再発の危険度が高まり、その程度は軽度認知機能障害例であっても認知症例と同様であった。認知機能低下症例では脳梗塞再発の危険度が高いため、脳梗塞に対する二次予防を行う際には、他の脳心血管危険因子に対して、より厳格なコントロールおよび積極的な治療を行うことが勧められる。また、認知症に対しても、抗認知症薬の導入や他の環境要因に対する積極的な治療介入を行うことで、脳梗塞再発の危険性を抑制できる可能性が示唆されたと思われる。

研究成果の概要(英文)：We investigated the prognosis of stroke patients from Fukuoka Stroke Registry (FSR) database. On March 2019, the FSR data had the registration of more than 16,000 cases. We assessed the cognitive function of the patients with ischemic stroke according to the study criteria. In the consecutive ischemic stroke patients, we showed the risk of stroke recurrence increased more frequency in patients with cognitive impairment than in those without it. More over, the patients with mild cognitive impairment had a comparable risk of stroke recurrence almost equal to those with dementia.

研究分野：脳神経内科

キーワード：脳卒中 脳梗塞 再発 認知機能 認知症 MMSE

1. 研究開始当初の背景

(1) 認知症は、高齢化社会が急速に進行する我が国において、対応が最も急務な疾患の一つである。

(2) 認知症ないしは Alzheimer 病 (AD) の危険因子として、遺伝的因子、後天的因子 (高血圧、糖尿病、脂質異常症)、喫煙が挙げられ、防御因子としては定期的な運動、食事因子、余暇活動、社会的参加、活発な精神活動、認知訓練などが挙げられている。

(3) 一方で、認知症自体が脳心血管疾患発症の危険因子であるとの報告がある。Alzheimer 病 (AD) と診断された 980 症例について、平均 3.8 年間の観察を行ったところ、非 AD 症例と比較して脳梗塞発症の危険度は 1.67 倍、脳出血発症の危険度は 1.70 倍であった (Chi NF, et al. Neurology 2013)。

(4) 認知症患者の脳卒中発症に関する海外の研究は、初発を対象としている。脳卒中は再発の頻度が高い疾患であり、初発に対する一次予防はもとより、再発を抑制するための二次予防がさらに重要である。本邦において、脳卒中を発症したハイリスク疾患群を対象に、脳卒中再発に関しても認知機能低下が有意に起因するか否かを調査し、適切な治療法および予防法を選択することが急務であり、重要と思われる。

2. 研究の目的

(1) 認知症 (認知機能低下) と、脳卒中再発の関連について、大規模疾患集団 (脳卒中集団) で、より詳細な検討を行う。脳卒中再発 (脳梗塞、脳出血、他) に対する危険因子としての認知症 (認知機能低下) を、脳卒中全体および各臨床病型別に層別解析し、検証する。

(2) 認知症 (認知機能低下) と、脳卒中発症後の機能予後との関連を明らかにする。認知症により、脳卒中発症後の機能予後に差異があるか否かを、脳卒中全体および臨床病型別に検証する。

(3) 脳卒中発症後の、心血管疾患発症と認知症 (認知機能低下) との関係を調査する。

(4) 脳卒中発症後の、抗認知症薬投与の有無と、機能予後・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) 全登録症例について、発症時の臨床情報、臨床病型、臨床背景を調査、検討する。入院時には、全症例について、血算、生化学、凝固、他の詳細な採血データを取得し、入院中の検査・画像所見、治療法、臨床経過、合併症、等の詳細な情報も登録する。

(3) 認知機能の評価指標として、MMSE (Mini-Mental State Examination) を用いる。

(4) 退院時には、詳細な神経症候、高次脳機能、認知機能 (MMSE) および二次予防目的に投与された内服薬 (抗血栓薬、降圧薬、抗糖尿病薬、脂質低下薬、抗認知症薬、他) の有無を調査する。

(5) 専任の CRC を配置し、退院後は、3 ヶ月、6 ヶ月、1 年、2 年、3 年後に、詳細な機能評価 (modified Rankin Scale; mRS) を行い、この期間における脳心血管疾患発症の有無 (脳梗塞、脳出血、虚血性心疾患、他) についても調査を行う。

4. 研究成果

(1)【目的】認知機能 (Mini-Mental State Examination : MMSE) と脳卒中再発の関連について検討した【方法】2007年6月から2017年1月にかけて Fukuoka Stroke Registry (FSR) に登録された発症7日以内の脳梗塞/一過性脳虚血発作 11831例のうち、退院時 NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) スコアにおける意識水準(1a)/障害(1b,c)項目が全て0点であり、かつ退院時に MMSE が測定されている 2439 症例 (男性 1547 例, 女性 892 例, 70 ± 12 歳) を対象とした。対象症例を MMSE により, 正常群 (MMSE ≥ 28), 軽度認知障害群 (24 ≤ MMSE < 27), 認知症群 (MMSE < 23) の 3 群に分け, 各群での臨床背景因子の比較, および脳卒中再発危険度についての検討を行った。【結果】2439 例は, 正常群 1303 例 (53%), 軽度認知障害群 602 例 (25%), 認知症群 534 例 (22%) であった。3 群での背景因子の比較では, 認知症群では年齢 ($p < 0.001$) および女性の頻度 ($p < 0.001$) が有意に高かった。また, 脳卒中既往 ($p < 0.05$), 心房細動 ($p < 0.001$) および虚血性心疾患 ($p < 0.01$) の頻度も, 認知症群で有意に高かった。全 2439 症例の観察期間は, 1142 ± 944 日であり, 脳卒中再発は 368 例 (15%) に認められ, 正常群で 158 例 (12%), 軽度認知障害群で 114 例 (19%), 認知症群で 96 例 (18%) であった ($p < 0.001$)。また多変量調整をおこなった Cox 比例ハザードモデル解析では, 正常群に対して軽度認知障害群では Hazard ratio [HR] 1.65, 95% confidence interval [CI] 1.28-2.12 ($p < 0.001$), 認知症群では, [HR] 1.51, 95% [CI] 1.14-2.00 ($p < 0.01$) であった。【結論】脳梗塞発症患者において, 認知機能低下例は正常例に比して脳卒中再発の危険度が高まり, その程度は軽度認知障害例であっても認知症例と同様である。

(2) 脳梗塞/一過性脳虚血発作連続 11831 症例の検討において, 発症後急性期における推定糸球体濾過量 (eGFR) の高度低下症例は, 非低下症例に比して, その後の脳梗塞再発の危険度が有意に高まる。

(3) 急性期脳梗塞の診断で MRI T2* を撮像した 369 例の検討では, 脳微小出血 (Cerebral microbleeds: CMBs) の有無が長期的な脳梗塞再発に関連し, CMBs の個数が増加すると再発の危険度がさらに高まる。

(4) 発症 24 時間以内の一過性脳虚血発作連続 606 例を対象とした研究では, 急性期の血圧高値はその後の脳卒中再発の危険度を有意に高めることが分かった。

(5) 発症 7 日以内の一過性脳虚血発作連続 1,392 例のうち, 一過性黒内障 (TMB) で発症した 92 症例について検討した。TMB 群は非 TMB 群と比較して動脈硬化危険因子の合併頻度や ABCD2 スコア, 来院時血圧が有意に低く, また症状持続時間は短く, DWI 陽性率も有意に低かった。一方で先行する TIA の既往, 主幹動脈病変を有する頻度は TMB 群が有意に高かった。予後に関しては, 3 ヶ月後, 6 ヶ月後では脳虚血イベント発症率が TMB 群で有意に低かった。

(6) 脳梗塞 6769 症例を対象とし, 退院時の抗血栓療法別に 群 (抗血小板薬, 4525 例, 67%), 群 (抗凝固薬, 1712 例, 25%), 群 (抗血小板薬+抗凝固薬, 532 例, 8%) に分け, 各群での脳梗塞後の二次予防中における脳出血発症の危険度について検討した。脳出血は 111 例 (1.6%) で発症し, 抗凝固薬群 (), 抗凝固薬と抗血小板薬の併用群 () は抗血小板薬群 () と比較して脳出血発症のリスクが有意に高かった。

(7) 糖尿病を合併した脳梗塞 355 症例の検討では, 発症前にメトホルミンを内服していた群は, メトホルミンを内服していなかった群と比較して, 脳梗塞発症時の重症度が低く, その後の機能予後も良かった。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 5 件)

Shibahara T, Yasaka M, Wakugawa Y, Maeda K, Uwatoko T, Kuwashiro T, Lip GYH, Okada Y. Improvement and Aggravation of Spontaneous Unruptured Vertebral Artery Dissection. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2017;7:153-164. doi: 10.1159/000481442. (査読有)

Tokunaga K, Yasaka M, Kuwashiro T, Gotoh S, Nakamura A, Takaguchi G, Ago T, Kamouchi M, Kitazono T, Okada Y. Association between the maximal distance of atrial septal protrusion and cryptogenic stroke. *Int J Stroke*. 2017;12:941-945.doi:10.1177/1747493016685721. (査読有)

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:e0156790.doi:10.1371/journal.pone.0156790. (査読有)

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*. 2016;42:196-204.doi:10.1159/000445723. (査読有)

Mima Y, Kuwashiro T, Yasaka M, Tsurusaki Y, Nakamura A, Wakugawa Y, Okada Y. Impact of Metformin on the Severity and Outcomes of Acute Ischemic Stroke in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25:436-46. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis. (査読有)

[学会発表] (計 14 件)

Kuwashiro T, Yamashiro T, Mori K, Funamizu Y, Tokunaga K, Gotoh S, Yasaka M, Okada Y. Impact of Intima Media Thickness of Stroke Recurrence in Patients With Transient Ischemic Attack. International Stroke Conference 2019 Feb, Honolulu, Hawaii.

植木香奈, 桑城貴弘, 松尾龍, 矢坂正弘, 中西泰之, 中村麻子, 後藤聖司, 吾郷哲朗, 鴨打正浩, 岡田靖, 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 59 回日本神経学会学術大会, 2018 年 5 月, 札幌.

前田花佳, 桑城貴弘, 松尾龍, 矢坂正弘, 中西泰之, 中村麻子, 後藤聖司, 吾郷哲朗, 鴨打正浩, 岡田靖, 北園孝成. 認知機能と脳卒中再発の関連について -Fukuoka Stroke Registry-. 第 59 回日本神経学会学術大会, 2018 年 5 月, 札幌.

森田隆雄, 桑城貴弘, 松尾龍, 吾郷哲朗, 森興太, 徳永敬介, 船水章央, 後藤聖司, 矢坂正弘, 鴨打正浩, 岡田靖, 北園孝成. 脳梗塞患者における脳微小出血と脳卒中再発の関係 -Fukuoka Stroke Registry-. 第 44 回日本脳卒中学会学術集会, 2019 年 3 月, 横浜.

吉野文隆, 桑城貴弘, 森興太, 船水章央, 徳永敬介, 後藤聖司, 矢坂正弘, 岡田靖. 急性期脳梗塞患者における脳微小出血・白質病変と機能予後との関係. 第 44 回日本脳卒中学会学術集会, 2019 年 3 月, 横浜.

榊佑介, 桑城貴弘, 森興太, 船水章央, 徳永敬介, 後藤聖司, 矢坂正弘, 岡田靖. 脳微小出血と大脳白質病変の関係についての検討. 第 44 回日本脳卒中学会学術集会, 2019 年 3 月, 横浜.

Nakamura A, Yasaka M, Kuwashiro T, Gotoh S, Nakanishi Y, Ueki K, Maeda A, Okada Y. Cerebral Microbleeds and Chronic Kidney Disease in Patients With First-ever Acute Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. International Stroke Conference 2018 Feb,

Los Angeles, California.

Kuwashiro T, Yasaka M, Ito Y, Tokunaga K, Takaguchi G, Nakamura A, Gotoh S, Okada Y. Significance of BNP for Neurological Severity in Acute Ischemic Stroke. American Academy of Neurology 2016 Annual Meeting, Vancouver.

Wakisaka K, Kuwashiro T, Ago T, Makihara N, Takaba H, Yasaka M, Kamouchi M, Okada Y, Kitazono T. Blood Pressure and Stroke Recurrence after Transient Ischemic Attack: the Fukuoka Stroke Registry. The 2nd European Stroke Organisation Conference, Barcelona.

Yasaka M, Gotoh S, Kuwashiro T, Nakamura A, Tokunaga K, Takaguchi G, Okada Y. Bilateral of Unilateral “Champagne Bottle Neck Sign” on Carotid Ultrasonography And Background Factors. The 2nd European Stroke Organisation Conference, Barcelona.

Nakamura A, Yasaka M, Kuwashiro T, Gotoh S, Takaguchi G, Nakanishi Y, Okada Y. Past treatment with Antithrombotic Agents and the Presence of Cerebral Microbleeds in Patients With Acute Ischemic Stroke. International Stroke Conference 2017 Feb, Houston, Texas.

鴨川徳彦, 桑城貴弘, 吾郷哲朗, 矢坂正弘, 徳永敬介, 中村麻子, 後藤聖司, 鴨打正浩, 岡田靖, 北園孝成. 一過性黒内障を呈した一過性脳虚血発作の特徴と予後の検討-Fukuoka Stroke Registry-. 第 57 回日本神経学会学術大会, 2016 年 5 月, 神戸.

山中圭, 桑城貴弘, 吾郷哲朗, 矢坂正弘, 鶴崎雄一郎, 中村麻子, 湧川佳幸, 鴨打正浩, 岡田靖, 北園孝成. Influence of glycemc control on stroke recurrence in transient ischemic attack. 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月, 新潟.

松岡幹晃, 桑城貴弘, 吾郷哲朗, 矢坂正弘, 鶴崎雄一郎, 中村麻子, 湧川佳幸, 鴨打正浩, 岡田靖, 北園孝成. Impact of anti thrombotic therapy on intracerebral hemorrhage onset after stroke. 第 56 回日本神経学会学術大会, 2015 年 5 月, 新潟.

〔その他〕

ホームページ

<http://www.fukuoka-stroke.net/>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：吾郷 哲朗

ローマ字氏名：AGO TETSURO

所属研究機関名：九州大学

部局名：医学研究院

職名：准教授

研究者番号（8桁）：30514202

研究分担者氏名：脇坂 義信

ローマ字氏名：WAKISAKA YOSHINOBU

所属研究機関名：九州大学

部局名：大学病院

職名：助教

研究者番号（8桁）：50631694

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。