

令和 6 年 6 月 19 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2023

課題番号：17K09084

研究課題名（和文）急性期脳卒中および脳小血管病における認知機能低下に関する多施設追跡調査研究

研究課題名（英文）Research for cerebrovascular disease-related conditions

研究代表者

三輪 佳織（Kaori, Miwa）

国立研究開発法人国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号：80645341

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）：脳血管障害は、多様な病態が包含し、脳卒中や脳小血管病などが含まれる。いずれも身体障害・死亡や認知機能障害と関連することから、発症予防や重症化予防の介入方法の開発は、喫緊の課題である。本研究では、登録されたレジストリデータから、脳卒中患者におけるBMIと機能予後の関連や、腎機能低下患者における脳小血管病と認知機能低下の関連を報告した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年における脳血管障害の機能的予後や認知機能障害について、関連する因子を検証した。修正可能な因子であるBMIや腎機能低下に注目し、最近の知見を纏めた。

研究成果の概要（英文）：Cerebrovascular disorders encompass a diverse range of pathologies and include stroke and cerebral small vessel disease. As they are all associated with physical disability, death, and cognitive impairment, the development of interventions to prevent the onset and severity of disease is an urgent issue.

From registered registry data, this study reports an association between BMI and functional prognosis in stroke patients, and between cerebral small vessel disease and cognitive decline in patients with impaired renal function.

研究分野：cerebrovascular disease

キーワード：cerebrovascular disease cognitive impairment disability

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、研究者個人に帰属します。

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

脳血管障害は、多様な病態が包含し、脳卒中や脳小血管病などが含まれる。近年、脳卒中急性期治療に関するエビデンスの創出は増えているが、依然として、重篤な国民病であることに変化はない。脳血管障害はいずれも、身体運動障害・死亡や認知機能障害と関連することから、発症予防や重症化予防の介入方法の開発は、喫緊の課題である。

2. 研究の目的

脳血管障害(脳卒中・脳小血管病)における機能予後や認知機能障害に対して、修正可能な危険因子や要因について解明を目的とした。

3. 研究の方法

個別臨床情報を収集した我が国の脳卒中レジストリデータベースを用いて、脳血管障害(脳卒中)後の機能予後を評価項目とし、関連する危険因子である 腎不全・腎機能障害や 肥満指数(Body mass index)に注目した。

「腎不全に関連する脳梗塞病型とその臨床転帰の関連」

2016年から2019年までに登録された急性期脳梗塞症例のうち、入院時血液検査が入力された患者個別データを対象とした。血清クレアチニン値から、腎機能の指標である推定糸球体濾過量(eGFR)を算出し、eGFR 60 mL/min/1.72m²以下、または蛋白尿(尿定性+1以上)の陽性を腎不全の既往と分類した。腎不全の重症度は、国際腎臓病ガイドラインである KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) の重症度分類に基づき、GFR 正常もしくは軽度低下; eGFR ≥60, 軽度~中等度低下; 45-59, 中等度低下; <45 (mL/min/1.73 m²)に分類した。さらに透析療法の有無に関するデータ項目から、透析患者を分類した。eGFR ≥60mL/min/1.73 m² または蛋白尿陰性である腎不全の既往のない患者を対照群とした。

評価項目として、脳梗塞病型は TOAST 分類を用いて、心原性脳塞栓症、アテローム血管性脳梗塞、ラクナ梗塞、その他の脳梗塞、原因不明脳梗塞を評価しました。退院時の機能転帰(患者自立度)は、修正ランキン尺度(0 [後遺障害なし] ~ 6 [死亡]の7段階の評価法)を用いて評価し、同尺度の3~6を転帰不良と院内死亡を評価した。多変量解析で、脳梗塞病型に対して、年齢、性別、高血圧、糖尿病、スタチン剤内服の既往、心房細動で調整しました。転帰不良や院内死亡に対して、年齢、性別、高血圧、糖尿病、スタチン剤内服の既往、心房細動、抗血栓薬内服の既往、病前修正ランキン尺度、入院時神経学的重症度(National Institutes of Health (NIH) Stroke Scale)、急性期再灌流療法(静注血栓溶解療法またはカテーテルを用いた血栓回収療法)で調整した。

「BMI と脳梗塞後転帰の臨床的影響」

2006年から2022年までに登録した急性期脳卒中症例のうち、入院時BMIが入力された症例を対象とした。BMIはWHO(世界保健機構)が推奨するアジア人における定義に基づき、18.5未満を低体重、18.5~23未満を正常体重、23.0~25.0未満を過体重、25.0~30.0未満を1度肥満、30以上をII度肥満と分類した。脳卒中は、脳梗塞、脳出血、くも膜下出血に分類し、脳梗塞病型は TOAST 分類を用いて、心原性脳塞栓症、アテローム血管性脳梗塞、ラクナ梗塞、その他の脳梗塞、原因不明脳梗塞に分類した。評価項目である機能転帰(患者自立度)は、修正ランキン尺度を用い、同尺度の5~6を転帰不良、0~2を転帰良好と定義した。多変量解析では、年齢、性別、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動、脳卒中の既往歴、悪性腫瘍の既往歴、病前修正ランキン尺度、来院時血圧値で調整しました。これらの共通する調整因子に加えて、脳梗塞の転帰では、入院時神経学的重症度(NIHSS)、急性期再灌流療法を追加して調整した。脳出血の転帰は、入院時神経学的重症度(NIHSS)、血種量、血種部位を追加して調整した。くも膜下出血の転帰では、世界脳神経外科連合(WFNS)分類を追加して調整した。

腎機能障害脳小血管病の関連について、近年の知見を纏めた。

4. 研究成果

腎不全に関連する脳梗塞病型とその臨床転帰の関連

脳梗塞患者 10,392 例のうち、2,419 例(23%)は eGFR 45-59 mL/min/1.73 m² の軽度~中等度低下、1,976 例(19%)は eGFR <45 mL/min/1.73 m² の中等度低下の腎不全に分類された。脳梗塞病型のうち、eGFR 45-59 の軽度~中等度低下、eGFR <45 mL/min/1.73 m² の中等度低下の腎不全患者や蛋白尿を認める患者は、心原性脳塞栓症の割合が最も多く、多変量解析で調整後も増

加の関連を認めた (eGFR 45-59 mL/min/1.73 m²: オッズ比 1.21, 95%信頼区間[1.05-1.39]、eGFR <45 mL/min/1.73 m²: オッズ比 1.55 [1.34-1.79]、蛋白尿: オッズ比 1.52 [1.22-1.90])。さらに、eGFR が 1 mL/min/1.73 m² 減少する毎に、心原性脳塞栓症の割合が増加する関連性を認めた。一方で、ラクナ梗塞の割合は減少の関連を認めた。アテローム血管性脳梗塞、その他の脳梗塞や原因不明脳梗塞では、腎不全の有無で割合に差を認めなかった。透析患者では、心原性脳塞栓症の割合が高いことを認めた (オッズ比 1.67 [1.14 - 2.45])。

機能転帰について、eGFR <45 mL/min/1.73 m² の中等度低下の腎不全患者は、心原性脳塞栓症における転帰不良 (オッズ比 1.30 [1.01-1.69]) と院内死亡 (オッズ比 1.44 [1.01-2.07]) と、小血管梗塞における転帰不良 (オッズ比 1.44 [1.01-2.07]) と院内死亡 (オッズ比 35.0 [2.92-427]) とに、それぞれ有意な関連性を認めた。eGFR 値 (連続数) の検討でも同様の関連性を認めた。蛋白尿を認める患者は、同病型の転帰不良と関連を認めた (心原性脳塞栓症; オッズ比 3.18 [2.0 - 4.98], ラクナ梗塞; オッズ比 2.08 [1.08-3.98])。透析患者では、心原性脳塞栓症の転帰不良 (オッズ比 2.13 [1.06 - 4.28]) と関連を認めた。

急性期脳卒中 56,230 例のうち、脳梗塞 (43,668 例、平均年齢 74 ± 12 歳、男性 61%)、脳出血 (9,741 例、平均年齢 69 ± 14 歳、男性 56%)、くも膜下出血 (2,821 例、平均年齢 63 ± 15 歳、男性 33%) を対象と。脳梗塞では、BMI 18.5 kg/m² の低体重は、正常体重と比較して、転帰不良 (mRS 5-6) (1.47 倍) および院内死亡 (1.55 倍) のリスクを高めた。一方で、BMI 23-25 kg/m² の過体重は転帰良好 (mRS 0-2) に有意に関連した (1.09 倍)。脳梗塞の病型のうち、心原性脳塞栓症、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞において、いずれも低体重は転帰不良のリスクを高めた。アテローム血管性脳梗塞に限って、BMI 30.0 kg/m² 以上の II 度肥満は、転帰不良 (1.44 倍) および院内死亡 (2.42 倍) のリスクを高めた。BMI と転帰不良に間に、U 字型の関連を観察した。

低体重は、重症脳梗塞 (NIHSS 10 以上) や再灌流療法例において、転帰不良のリスクを高めた (それぞれ 1.58 倍、1.46 倍)。高齢 (80 歳以上) の脳梗塞では、BMI 25.0 ~ 30 kg/m² の I 度肥満は、むしろ転帰良好と関連した (0.83 倍)。脳出血では、低体重は転帰不良のリスクを 1.41 倍に高めた。くも膜下出血では、BMI と転帰の有意な関連は認めなかった。

腎機能障害脳小血管病、認知機能障害の関連について、近年の知見を英文総説 (査読付き) にまとめた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Kaori Miwa 1, Masatoshi Koga 1, Michikazu Nakai 1, Sohei Yoshimura 1, Yusuke Sasahara 1, Junpei Koge 1, Kazutaka Sonoda 1, Akiko Ishigami 1, Yoshitaka Iwanaga, Yoshihiro Miyamoto, Shotai Kobayashi, Kazuo Minematsu, Kazunori Toyoda, Japan Stroke Data Bank Investigators	4. 巻 98
2. 論文標題 Etiology and Outcome of Ischemic Stroke in Patients With Renal Impairment Including Chronic Kidney Disease: Japan Stroke Data Bank	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e1738-e1747
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.000000000200153	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaori Miwa, Masatoshi Koga, Mayumi Fukuda-Doi, Haruko Yamamoto, Kanata Tanaka, Sohei Yoshimura, Masafumi Ihara, Adnan I Qureshi, Kazunori Toyoda	4. 巻 10
2. 論文標題 Effect of Heart Rate Variabilities on Outcome After Acute Intracerebral Hemorrhage: A Post Hoc Analysis of ATACH-2	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc	6. 最初と最後の頁 e020364
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.120.020364	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaori Miwa, Masatoshi Koga, Manabu Inoue, Sohei Yoshimura, Makoto Sasaki, Yusuke Yakushiji, Mayumi Fukuda-Doi, Yasushi Okada, Taizen Nakase, Masafumi Ihara, Yoshinari Nagakane, Shunya Takizawa, Koko Asakura, Junya Aoki, Kazumi Kimura, Haruko Yamamoto, Kazunori Toyoda	4. 巻 -
2. 論文標題 Cerebral microbleeds development after stroke thrombolysis: A secondary analysis of the THAWS randomized clinical trial	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Int J Stroke	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/17474930211035023. Online ahead of print.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Takeuchi M, Miwa K, Tanaka M, Zhou Y, Todo K, Sasaki T, Sakaguchi M, Kitagawa K, Mochizuki H.	4. 巻 8
2. 論文標題 A 9-Year Longitudinal Study of Basilar Artery Diameter	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Am Heart Assoc.	6. 最初と最後の頁 e011154
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/JAHA.118.011154.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaori Miwa, Michikazu Nakai, Sohei Yoshimura, Yusuke Sasahara, Shinichi Wada, Junpei Koge, Akiko Ishigami, Yoshiki Yagita, Kenji Kamiyama, Yoshihiro Miyamoto, Shotai Kobayashi, Kazuo Minematsu, Kazunori Toyoda, Masatoshi Koga	4. 巻 6
2. 論文標題 Clinical impact of body mass index on outcomes of ischemic and hemorrhagic strokes	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Int J Stroke .	6. 最初と最後の頁 17474
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/17474930241249370	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kaori Miwa, Masatoshi Koga, Marit Jensen, Manabu Inoue, Sohei Yoshimura, Mayumi Fukuda-Doi, Florent Boutitie, Henry Ma, Peter A Ringleb, Ona Wu, Lee H Schwamm, Steven Warach, Werner Hacke, Stephen M Davis, Geoffrey A Donnan, Christian Gerloff, Gotz Thomalla, Kazunori Toyoda	4. 巻 53
2. 論文標題 Alteplase for Stroke With Unknown Onset Time in Chronic Kidney Disease: A Pooled Analysis of Individual Participant Data	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Stroke	6. 最初と最後の頁 3295-3303
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/STROKEAHA.122.039086.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Kaori Miwa, Kazunori Toyoda	4. 巻 22
2. 論文標題 Covert vascular brain injury in chronic kidney disease	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Front Neurol	6. 最初と最後の頁 1090136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fneur.2022.824503. eCollection 2022.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 三輪佳織
2. 発表標題 高血圧性脳小血管病 (1型脳小血管病) と認知症
3. 学会等名 第41回日本認知症学会学術集会 第37回日本老年精神医学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	坂口 学 (Sakaguchi Manabu) (70432474)	大阪大学・医学系研究科・招へい教員 (14401)	
研究分担者	藤堂 謙一 (Toudou Kenichi) (40403068)	大阪大学・医学部附属病院・助教 (14401)	
研究分担者	大山 直紀 (Ooyama Naoki) (90622895)	大阪大学・医学系研究科・特任助教(常勤) (14401)	
研究分担者	佐々木 勉 (Sasaki Tutomu) (20534879)	大阪大学・医学系研究科・講師 (14401)	
研究分担者	高杉 純司 (Takasugi Junji) (40796033)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	
研究分担者	権 泰史 (Gon Yasufumi) (70751311)	大阪大学・医学部附属病院・医員 (14401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------