

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：32665

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K17692

研究課題名（和文）脳卒中患者の転帰予測に有用な超急性期の栄養状態評価指標の作成と栄養介入効果の検証

研究課題名（英文）Analyses of an appropriate nutritional status index for predicting outcome and effects of nutritional intervention for patients with acute stroke

研究代表者

秋本 高義（AKIMOTO, Takayoshi）

日本大学・医学部・助教

研究者番号：20896948

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：急性期脳梗塞(AIS)入院患者について、重症度、併存疾患、病型、栄養評価、フレイルやサルコペニアの合併について新規のデータベースを作成するとともに、過去のデータベースの再検討を行った。新規データベースからは、AIS入院患者の27.8%にフレイルの合併がみられ、フレイル合併例は脳梗塞重症度が高く、在院日数も長期化し、転帰を悪化させる因子となることが示唆された。過去のデータベースからはAIS症例に合併する肺炎(PSP)の分析を行い、PSPの起炎菌同定が困難であること、PSPにどのような抗菌薬投与が行われたかを明らかにし、PSPの合併により転帰が不良となることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

低栄養、フレイル、サルコペニアはそれぞれ関連があり脳卒中と並んで高齢者における死亡や要介護状態に関与している。近年、AIS診療においては血栓溶解療法や血栓回収療法といった超急性期治療への注目度が高いが、本研究結果からはAIS患者においてフレイルの存在を認識することの重要性が強調された。フレイル対策として栄養療法が強調されているが、AIS患者の栄養状態の評価を行い、栄養状態を改善させることが転帰を改善させるかは今後の課題である。また、PSPは低栄養患者に併発しやすいが、実臨床でどのような治療が行われたかを明らかとし、AISに合併するPSPの転帰を改善させる上で有用な知見が明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：Undernutrition, frailty, and sarcopenia are each associated and, along with stroke, are implicated in death and care requirements in the elderly. I developed a database of acute ischemic stroke (AIS) inpatients with stroke severity, comorbidities, disease type, nutritional assessment, frailty, and sarcopenia. Complications of frailty were found in 27.8% of patients admitted with AIS, suggesting that frailty is a factor that worsens AIS outcomes. I also analyzed post-stroke pneumonia (PSP), and found that it was difficult to identify the organism causing PSP, what antimicrobial agents were administered for PSP, and that complications of PSP were associated with poorer outcomes.

研究分野：神経内科学

キーワード：脳卒中 脳梗塞 フレイル 栄養 サルコペニア 肺炎

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### (1) 脳卒中と栄養、フレイル、サルコペニア

厚生労働省より発出されている「国民生活基礎調査の概要(2019)」によると脳血管障害・脳卒中は死因第4位、介護の原因となった疾患の第2位であり、健康寿命延伸においてその対策は重要である。一方で、死因第3位は老衰、介護の原因の第3位は高齢による衰弱であることから、これらの加齢に伴う身体の変化にも着目すべきである。加齢に伴う予備能の低下によりストレス耐性の低下状態をフレイルと呼び、これは健康と要介護の間の状態であるとされる。フレイルは身体的、精神・心理的、認知的、社会的フレイルといった分類がある。身体的フレイルの一部として、筋肉量減少を主体とした身体機能低下を示す状態はサルコペニアと呼ばれる。フレイル、サルコペニアは近年の高齢化社会において、多く問題となり、低栄養状態がその発症に関与している可能性がある。しかし、研究開始時点でフレイル、サルコペニアと脳卒中との関連については明確でない。

### 2. 研究の目的

#### (1) 脳梗塞入院患者の転帰に関連する栄養指標の探索およびフレイル、サルコペニアと合併症例における転帰との関連性の探索

栄養状態の評価は栄養摂取歴や、身長、体重、body mass index (BMI)、上腕周径、皮脂厚などの理学的所見、血中アルブミン、プレアルブミン、トランスフェリン、鉄、リンパ球数などの検査データや、それらを組み合わせた栄養評価スケールにより行われる。種々の栄養評価スケールの中で、Controlling Nutritional Status (CONUT) score と Geriatric nutritional risk index (GNRI)は比較的簡便に評価できる栄養評価スケールであり、脳卒中の転帰との関連も示されている。ただ、低栄養状態は単一で存在する例もあれば、フレイル、サルコペニアと合併して存在する例も存在し、低栄養状態が転帰に影響するのか、それ以外に低栄養状態に付随した合併症が転帰に影響するのかについて、入院患者のデータベースを作成して明らかにすることを目的とした。

#### (2) 脳梗塞入院患者の栄養指標と合併症(脳卒中関連肺炎)との関連性の探索

低栄養状態の脳梗塞患者では、肺炎の合併率が高い。症例データベースの中から脳卒中関連肺炎の臨床経過とその対応について明らかにすることを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 急性期脳卒中患者を対象とした栄養状態およびフレイル、サルコペニアの評価：前向き観察研究データベースの作成

t-PA や血栓回収療法の適応外となった急性期脳梗塞症例につき、一律に身体計測と血液検査が施行され、それらを用いて CONUT score や GNRI といった栄養評価スケールのデータ収集を行った。脳梗塞急性期は、病状によって歩行不可能となることがある。フレイルの診断に広く用いられる日本語版フレイル(J-CHS)基準では歩行速度の測定が必要であるため、この基準におけるフレイルの評価では症例数が限られた。このため、問診によってフレイルの評価を行う簡易フレイルインデックス(FI)を使用してフレイルの評価を行った。サルコペニアについては、身体計測と、Bioelectrical Impedance Analysis 法による骨格筋量測定を行い、AWGS2019 基準に従って分類した。これらのデータにつき、統計解析を行った。

#### (2) 急性期脳梗塞患者における栄養指標、症候学の検討：後方視的観察研究データベースの再検討

新規に集積するデータベースとの比較のため、これまでの当科に集積されている脳梗塞入院患者のデータベースの再検討を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 前向き観察研究データベースから得られた知見：フレイルを合併した急性期脳梗塞患者の転帰

65歳以上、問診可能な急性期脳梗塞患者に対し簡易 FI(0~5点)を算出しフレイルの有無を評価した。脳梗塞重症度は入院時 National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)、転帰は退院時 modified Rankin Scale (mRS)を使用し、mRS 3を不良群とした。

研究開始から発表準備時点までに133例の急性期脳梗塞患者が入院し、うち適格基準を満たした72例(65-95歳; 中央値79歳、男性43例)について解析した。72例中20例(27.8%)でフレイルあり(フレイル群)と評価され、転帰不良群は35例だった。

フレイル群は非フレイル群に比して有意に男性が多く(85% vs. 50%,  $P=0.006$ )、来院時 NIHSS が高く(中央値3 vs. 1,  $P=0.021$ )、転帰不良群が多く(70.0% vs. 40.4%,  $P=0.035$ )、在院日数が長かった(21 vs. 16日,  $P=0.028$ )。

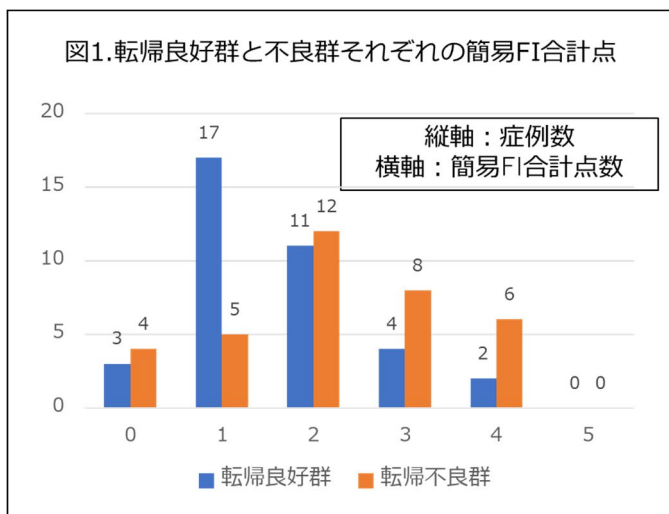
(図 1.) 転帰良好群と不良群それぞれの簡易 FI 合計点の分布では、転帰良好群は 2 点が最も多く、不良群は 3 点が最も多かった。

転帰不良群は良好群に比して有意に入院時 NIHSS が高く ( $P < 0.001$ )、フレイルあり ( $P=0.023$ )の割合が多かった。

転帰良好/不良群を独立変数としたロジスティック回帰分析では、女性 ( $OR=7.218$ ,  $P=0.011$ )、入院時 NIHSS ( $OR=2.571$ ,  $P < 0.001$ ) と独立してフレイルあり ( $OR=5.042$ ,  $P=0.043$ ) は退院時の転帰不良因子として抽出された (他の従属変数: 年齢)。

以上より、簡易 FI を用いてフレイルと評価された高齢者急性期脳梗塞患者は、フレイルがない患者に比して退院時の転帰が不良であることが示唆された。

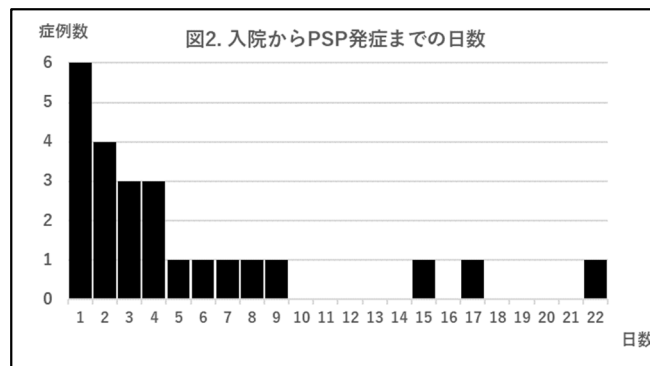
本研究結果からは、高齢で、保存的治療を受けた急性期脳梗塞患者ではフレイルの存在が退院時の転帰に関連する可能性が示唆された。このことは、フレイルは入院患者に一般的に行われる血液検査や身長、体重測定からは評価困難であるが、転帰不良の一因であることから今後は入院時の患者転帰の予測においてフレイルを評価することが診療の一助となる可能性がある。フレイル、低栄養、サルコペニアそれぞれの関連については今後、追加での解析を行っていく。



(2) 後方視的観察研究データベースから得られた知見: 脳卒中後肺炎 Post-stroke pneumonia (PSP) を合併した急性期脳梗塞症例の研究

急性期脳梗塞で入院した患者の 2 年間分のデータベースを検討した。脳梗塞患者 281 名のうち、24 名 (8.5%) が PSP を発症していた。PSP の発症は入院 4 日目までに多くみられた (図 2.)。PSP を発症した群 (PSP 群) と発症しなかった群 (非 PSP 群) の単変量解析では、PSP 群で病前自立度が低く (70.8% vs. 88.7%,  $P=0.021$ )、高血圧症を既往に有するものが多く (83.3% vs.

62.3%,  $P=0.045$ )、来院時の Glasgow coma scale が低く (中央値 14 vs. 15,  $P < 0.001$ )、構音障害が多く (58.3% vs. 37.0%,  $P=0.049$ )、来院時 NIHSS が高く (4 vs. 2,  $P=0.007$ )、テント下病変を有するものが多く (41.7% vs. 23.0%,  $P=0.042$ )、PSP 発症予測に用いられる integer-based pneumonia risk (ISAN) score が高かった (8 vs. 5,  $P < 0.001$ )。退院時 mRS 3 以上を転帰不良群とすると、PSP 群は転帰不良群が多く (75.0% vs. 30.3%,  $P < 0.001$ )、在院日数が長期化していた (46 vs. 20 日,  $P < 0.001$ )。肺炎の起炎菌分析では一般的に Geckler 分類がよく用いられる。Geckler 4 以上の喀痰は起炎菌同定に有用とされるが、PSP 患者の喀痰検査で Geckler 4 または 5 が検出されたのはわずか 8.3% であり、PSP 症例で正確に起炎菌を同定することは困難であった。PSP 予防にアンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE-I) が有用であると報告されている。本研究でも PSP 群で ACE-I の投与頻度が高かったが (16.7% vs. 5.1%,  $P=0.046$ )、これらの症例はすべて PSP 発症後に投与を開始されており、ACE-I の予防効果については評価困難であった。ただ、PSP 発症例に対して、治療の目的として用いられたことが推測された。経鼻胃管 (NGT) 挿入 PSP 発症のリスクであると報告されている。本研究では PSP 患者のうち 16 例に NGT が挿入され、そのうち 11 例は PSP 発症後に挿入されていた。このことから、NGT 挿入が PSP のリスクであるとは断定できなかった。こちらも ACE-I と同様、PSP 治療のために挿入されていた例が多かった。PSP 治療に際してどのような抗菌薬が用いられたかを検討した。アンピシリン/スルバクタム (57%)、タゾバクタム/ピペラシリン (14%)、メロペネム (11%) が比較的多く治療に用いられていた。転帰良好群/不良群を従属変数とした多変量解析では、PSP 発症は、女性、尿路感染症、NIHSS (他の独立変数: 年齢) とは独立した転帰不良因子であることが示された。



これまで、PSP の多数例を扱った研究では PSP を生じた症例について発症予測因子、転帰を論じるものが多かった。この研究では実際に PSP を生じた例に対してどのような治療が行われたかについて検討することで、PSP を生じてしまった場合の診療の一助となる可能性がある。実際に PSP の起炎菌を喀痰培養結果から同定することは困難であったため、起炎菌の培養結果をまたず NGT 挿入、適切な抗菌薬選択、ときに ACE-I の投与を行うことが有効であると考えられた。ただ、本研究は単施設で行われたものであり、今後もより多数、多施設での症例集積が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Akimoto Takayoshi, Hara Makoto, Morita Akihiko, Uehara Shuichiro, Nakajima Hideto	4. 巻 77
2. 論文標題 Relationship between Nutritional Scales and Prognosis in Elderly Patients after Acute Ischemic Stroke: Comparison of Controlling Nutritional Status Score and Geriatric Nutritional Risk Index	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nutrition and Metabolism	6. 最初と最後の頁 116 ~ 123
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000515212	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 Akimoto Takayoshi, Ogawa Katsuhiko, Hara Makoto, Ninomiya Satoko, Ishihara Masaki, Morita Akihiko, Kamei Satoshi, Nakajima Hideto	4. 巻 15
2. 論文標題 Clinical Features of Acute Ischemic Stroke Patients with Hypoesthesia as an Initial Symptom	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurology International	6. 最初と最後の頁 508 ~ 517
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/neurolint15010030	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 Akimoto Takayoshi, Hara Makoto, Ishihara Masaki, Ogawa Katsuhiko, Nakajima Hideto	4. 巻 15
2. 論文標題 Post-Stroke Pneumonia in Real-World Practice: Background, Microbiological Examination, and Treatment	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Neurology International	6. 最初と最後の頁 69 ~ 77
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/neurolint15010006	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 秋本高義、溝口知孝、石原正樹、中嶋秀人
2. 発表標題 急性期虚血性脳卒中におけるControlling Nutritional Status Scoreの有用性
3. 学会等名 第46回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋本高義, 中嶋秀人, 上原秀一郎
2. 発表標題 入院時Geriatric Nutritional Risk Index評価による栄養障害は急性期脳梗塞患者の在院日数長期化に関連する
3. 学会等名 第43回日本栄養アセスメント研究会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋本高義, 松崎彩花, 中嶋秀人, 上原秀一郎
2. 発表標題 退院時に経口摂取を獲得できなかった急性期脳梗塞例の検討
3. 学会等名 第36回日本臨床栄養代謝学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 秋本高義, 溝口知孝, 石原正樹, 中嶋秀人
2. 発表標題 急性期脳梗塞転帰不良因子としてのフレイル 簡易フレイルインデックスを用いた評価
3. 学会等名 第48回日本脳卒中学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 秋本高義, 杉山諒太, 大下菜月, 名取直俊, 廣瀬聡, 溝口知孝, 横田優樹, 二宮智子, 原誠, 石原正樹, 中嶋秀人
2. 発表標題 細胞外水分比(ECW/TBW)増加が急性期脳梗塞の転帰に与える影響
3. 学会等名 第64回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2023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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------