

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23500608

研究課題名(和文)脳梗塞発症後に発見された耐糖能異常の臨床的意義に関する検討

研究課題名(英文) Newly detected glucose intolerance in stroke patients without history of diabetes mellitus

研究代表者

間嶋 満 (Mitsuru, Majima)

埼玉医科大学・医学部・教授

研究者番号：70165702

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円、(間接経費) 510,000円

研究成果の概要(和文)：目的：1)脳卒中発症後の耐糖能異常(GI)の頻度、GI改善の有無、2)GIとインスリン抵抗性(IR)との関連、3)再発に対する影響、を検討。対象と方法：1)対象は糖尿病の既往歴がない22例。75g経口糖負荷試験(OGTT)を施行し、その改善の有無も検討。2)CIの成立過程をIRとの関連から検討、3)研究期間内での再発の有無を調査。結果：1)糖尿病型2例、境界型14例、正常型6例。OGTTを反復した12例中3例で境界型から正常型へ改善。2)CIではインスリン分泌が関与、3)再発の有無が確認された11例での再発や新たな脳卒中の発症はなし。結論：脳卒中発症後GIの再発への臨床的意義は見出せなかった。

研究成果の概要(英文)：Objective：To examine newly detected glucose intolerance (GI) after stroke onset and to examine whether GI improved or not, and to investigate influence of GI on recurrence of stroke. Subjects and method: 1) 22 stroke patients without history of diabetes mellitus and had at least one item in BMI  $\geq$  25/hypertriglyceridemia/hypoHDLcholesterolemia /impaired fasting glycemia. 2) 75g oral glucose tolerance test (OGTT) was done and improvement of GI was also investigated in 12 cases. 3) Eleven cases had investigated having recurrence or not during the study period. Results: 1) diabetic type in two cases, borderline type in 14, normal type in 6. 2) In 12 cases that repeated OGTT, improvement from borderline type to normal was found in 3, and there is no change in other 9. 3) There was no onset of recurrence and new stroke with 11 that having recurrence or not was confirmed. Conclusion: Clinical implication of newly detected GI after stroke onset could not be clear in this study.

研究分野：複合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・リハビリテーション科学・福祉工学

キーワード：脳卒中 脳卒中発症後 耐糖能異常 脳梗塞再発

### 1. 研究開始当初の背景

近年急性心筋梗塞 (AMI) 患者では糖尿病の既往歴がないにもかかわらず、AMI 発症後に施行された経口ブドウ糖負荷試験 (OGTT) によって耐糖能異常が高率に見い出されること、そして AMI 発症後に新たに発見された耐糖能異常が、AMI 患者における AMI の再発や脳卒中の発症に関与していることが報告されている (Bartnik M et al: Eur Heart J 2004;25:1990-1997)。しかし、AMI と同様に動脈硬化を背景として発症する脳梗塞患者においては、脳梗塞発症後に明らかにされた耐糖能異常の頻度やそれが脳梗塞再発に及ぼす影響に言及した報告は極めて少ない。Kernan らは、年齢が 45 歳以上の一過性脳虚血発作 (TIA) または障害が軽微な脳梗塞患者で糖尿病の既往歴を有していない 98 例を対象として、発症後平均 105 日経過した時点で OGTT を施行した。その結果、27 例 (28%) が impaired glucose tolerance (IGT) であり、24 例 (24%) が diabetic glucose tolerance (DGT) であったことから、糖尿病の既往歴を有していない TIA や脳梗塞患者の多くで IGT または DGT の存在を明らかにしたが、これらの耐糖能異常がその後の脳梗塞の再発に関与しているか否かについては言及していない (Kernan WN et al: Arch Intern Med 2005;165:227-233)。このように、脳卒中発症後新たに発見された耐糖能異常と脳卒中再発との関連が明らかにされていない中、我々はそれに対する答えを示唆する報告をしている。Hishinuma らは、脳卒中発症後に明らかにされたインスリン抵抗性を有する 21 例を、脳梗塞再発/心筋梗塞発症の 3 例と脳梗塞非再発/心筋梗塞非発症の 18 例に分け、OGTT での血糖値と血中インスリン値を比較した。その結果、空腹時では両群において血中インスリン値に有意差はなかったが、血糖値では再発群が高い傾向を示したことから、再発群でのインスリン抵抗性が示された。

更に、糖負荷後 2 時間での血糖値にも両群間で有意差が認められなかったのに対して、血中インスリン値は再発群で有意に低下していた。以上の結果は、再発群ではインスリン抵抗性 (空腹時) とインスリン分泌能の低下 (糖負荷 2 時間後) とが混在していることを示しており、脳卒中発症後に耐糖能異常が発見されても、それを IGT に留めておくことができれば、脳梗塞の再発や心筋梗塞の発症を予防可能であることを報告した (Hishinuma A et al: Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases 2009;18:294-297)。これまでに述べてきた背景から、糖尿病の既往歴がない脳梗塞患者においても、発症後早期に耐糖能異常を明らかにすることが、その後の脳梗塞再発や心筋梗塞発症の予防に繋がると判断され、本研究を企図するに至った。

### 2. 研究の目的

(1) 糖尿病の既往歴がない脳卒中患者を対象として、OGTT を行い、脳卒中発症後に新たに発見される耐糖能異常の頻度を明らかにすること。また、

OGTT を反復して行い、耐糖能異常に改善がみられるか否かを検討すること

(2) 脳卒中発症後に新たに発見された耐糖能異常の背景には、メタボリックシンドロームが深く関与している可能性があることは容易に推察される。そこで、脳卒中発症後に新たに発見された耐糖能異常とメタボリックシンドロームを構成する因子、すなわちインスリン抵抗性との関連を明らかにし、脳卒中発症後に新たに発見された耐糖能異常の発現するメカニズムを明らかにすること

(3) 脳卒中発症後に新たに発見された耐糖能異常と脳梗塞の再発との関連を明らかにするため、本研究期間内での脳梗塞対象例における再発または新たな脳梗塞発症の有無について追跡調査を行うこと。

### 3. 研究の方法

(1) 対象は糖尿病の既往歴がなく、かつ BMI

25/高 TG 血症/低 HDLC 血症/空腹時高血糖の中の少なくとも1項目を有する脳卒中患者22例である。対象例の内容は(値は全て中央値)年齢は63.5歳、BMIは23.3、血清トリグリセリド値は164.5 mg/dl、血清 HDL コレステロール値は37.5 mg/dl、空腹時血糖値は93.5 mg/dlであった。発症からの中央値が1.4か月の時点で施行された75g経口糖負荷試験(OGTT)を施行し、その結果から対象例を糖尿病型、境界型、正常型の3群に分類した。また、対象例の一部では、OGTTを3か月の間隔を置いて2回施行し、その間の耐糖能異常の改善の有無も検討した。

(2)各群とインスリン抵抗性との関係、各群でのOGTTでの空腹時並びに糖負荷後2時間での血中インスリン濃度との関連を検討した。インスリン抵抗性はOGTTでの糖負荷後2時間での血中インスリン濃度(IRI-120)で判定し、64  $\mu$ U/ml以上をインスリン抵抗性ありと判定した。

(3)対象例における研究期間内での脳梗塞の再発、または新たな脳梗塞発症の有無を調査した。

#### 4. 研究成果

(1)OGTTの結果から、2例が糖尿病型、14例が境界型であり、対象例中16例(72.7%)において、耐糖能異常が脳卒中発症後新たに検出された。対象例中12例で施行された、3か月間隔を置いてのGTTの結果から、改善がみられたのは3例であり、すべて境界型から正常型への改善であった。また、残りの9例では変化がみられず(境界型4例、正常型3例、糖尿病型2例)増悪を示した症例はなかった。

(2)OGTTの結果から分類された糖尿病型、境界型、正常型でのインスリン抵抗性の有無を比較した。糖尿病型では2例中1例において、境界型14例では6例で、正常型6例では2例でインスリン抵抗性が認められた( $P=.8598$ )。IRI-120をみると、糖尿病型、64.2

$\mu$ U/ml、境界型70.6  $\mu$ U/ml、正常型77.4  $\mu$ U/ml ( $P=.9177$ )であった。今回の結果からは、インスリン抵抗性の有無ならびにIRI-120と糖尿病型、境界型、正常型との間に統計学的有意差は認められなかったが、IRI-120は、正常型が最も高く、境界型、糖尿病型へと徐々に低下が認められた。このことは、正常型と比較して境界型では血中インスリン濃度が低下し、糖負荷時でのインスリン抵抗性を代償がしきれない状況となっていることが推測された。また糖尿病型では、更なる血中インスリン濃度の低下によって空糖負荷時でのインスリン抵抗性に対する血中インスリン濃度の代償効果が破綻した状態となっていることが示唆された。

(3)本研究では、脳卒中発症後に新たに発見された耐糖能異常が、脳梗塞の再発や新たな発症に関与するか否かを明らかにするため、平成18年度から20年度の3年間に「脳血管障害患者におけるインスリン抵抗性の発現機序に関する検討」のテーマで経口糖負荷試験を行った患者を対象として、脳梗塞再発の有無について追跡調査を行うことを、本研究開始当初は企図していたが、この点についての承諾を、当時の患者すべてから得ることが困難であることから、本研究の対象例の期間内での調査に変更して、脳梗塞の再発や新たな脳梗塞の発症に、脳卒中発症後に発見された耐糖能異常が関与するか否かを検討した。対象例の中で、本院での診療記録を基に、平成13年12月の時点で追跡調査が可能であったのは11例であった。これらの中で脳梗塞の再発や新たな発症は認められなかった。

結論：本研究の結果から、脳卒中発症後の耐糖能異常を検出することは、その検出頻度が高いことから、重要であると判断されたが、その持つ臨床的意義、特に心筋梗塞患者で明らかにされているような、脳梗塞の再発や

新たな脳梗塞の発症に関与するか否かは、本研究では明らかにし得なかった。

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 3 件)

1. 間嶋満: 糖尿病を有する脳卒中患者のリハビリテーション. JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION. 2014;23:229-236、査読なし

2. 菱沼亜紀子、間嶋満、前田恭子、倉林均: 自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法によって治療された Crow-Fukase 症候群の長期的リハビリテーションの経過. Jpn J Rehabil Med. 2013;50:922-926、査読あり

3. 間嶋満: リハビリテーション医学は脳卒中患者の再発予防や生命予後の改善に寄与することができるか? JOURNAL OF CLINICAL REHABILITATION. 2012;5:453-458、査読なし

[学会発表](計 7 件)

1. 前田恭子、菱沼亜紀子、倉林均、間嶋満: 肺癌の脳転移による小脳出血、脳幹梗塞による重度左片麻痺を有するも、抗がん剤を再開し在宅復帰を果たした 1 例. 第 50 回日本リハビリテーション医学会学術集会、東京 2013 年 6 月 13 日 - 15 日

2. 菱沼亜紀子、前田恭子、倉林均、間嶋満: 大学病院における筋委縮性側索硬化症に対する診断当初からのリハビリテーションを含めた包括的支援の試み. 第 50 回日本リハビリテーション医学会学術集会、東京 2013 年 6 月 13 日 - 15 日

3. 間嶋満、倉林均、前田恭子、菱沼亜紀子: Body mass index からみた、脳卒中患者のインスリン抵抗性. 第 50 回日本リハビリテーション医学会学術集会、東京 2013 年 6 月 13 日 - 15 日

4. 間嶋満、倉林均、前田恭子、菱沼亜紀子: 脳梗塞発症後に新たに検出された耐糖能異常の臨床的意義に関する検討. 第 50 回日本リハビリテーション医学会学術集会、東京、2013 年 6 月 13 日 - 15 日、

5. 前田恭子、間嶋満、倉林均、菱沼亜紀子:

ANCA 関連血管炎により多発性神経炎をきたした 2 症例に対するリハビリテーション. 第 49 回日本リハビリテーション医学会学術集会、福岡、2012 年 5 月 31 日 - 6 月 2 日、

6. 前田恭子、間嶋満、倉林均、菱沼亜紀子: 脊柱靭帯骨化を合併した軟骨無形成症の 2 症例に対するリハビリテーションの経験. 第 48 回日本リハビリテーション医学会学術集会、千葉、2011 年 11 月 2 日 - 3 日

7. 間嶋満、倉林均、菱沼亜紀子、前田恭子: 回復期リハビリ棟の対象外患者のリハビリにはいかにあるべきか(第 1 報). 第 48 回日本リハビリテーション医学会学術集会、千葉、2011 年 11 月 2 日 - 3 日

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
取得年月日:  
国内外の別:

[その他]  
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

間嶋満 (MAJIMA MITSURU)  
埼玉医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 70165702

(2) 研究分担者

( )

研究者番号:

(3)連携研究者 ( )

研究者番号：