

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 10 月 5 日現在

機関番号：84404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2014

課題番号：23591289

研究課題名(和文)脳梗塞急性期における至適血糖管理指針の策定：国循データベース研究

研究課題名(英文)Preparations for optimal glycemc management in acute ischemic stroke patients:
NCVC stroke registry

研究代表者

有廣 昇司 (ARIHIRO, SHOJI)

独立行政法人国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号：10599723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：国循データベースでの後方視研究では、脳梗塞急性期連続1351例における糖尿病(DM)合併率は29%であった。DM合併例のtPA療法の施行率は4%未満で、神経症候の増悪例の割合も高かった。多変量解析後、DMは心房細動(AF)と共に退院時、3ヶ月後転帰不良に関連した。

DM合併の急性期脳梗塞症例において、インスリンによる血糖スケール管理(SSIT)は、AF合併例、DM治療介入例や神経症候重症例に多く導入されていた。SSIT施行例では、非施行例より神経症候を改善させた割合も高い一方で、15%に低血糖(<80mg/dl)エピソードが観察された。DM治療介入例に対するSSIT施行には配慮を要する。

研究成果の概要(英文)：We investigated retrospectively 1351 consecutive acute ischemic stroke (AIS) patients from the NCVC stroke registry, and 29% of them had diabetes mellitus (DM). Of these stroke patients with DM, less than 4% had received intravenous tissue plasminogen activator (tPA), and neurological deteriorations were more frequently observed. DM and atrial fibrillation (AF) were independently associated with poor functional outcomes at discharge and 3months, after multivariable logistic regression analysis adjusting tPA therapy.

In AIS patients with DM, patients having AF, prior diabetic medication and severe neurological deficits, often received sliding scale insulin therapy (SSIT). These patients with SSIT had more neurological improvements, compared with those without SSIT, whereas hypoglycemic (<= 80 mg/dl) episodes were also found in 15% of them. We need to take care about setting SSIT for prior diabetic medication users.

研究分野：脳血管障害

キーワード：糖尿病 脳梗塞

1. 研究開始当初の背景

本邦では、2005年にt-PA(組織プラスミノゲンアクティベーター)静注療法が認可され脳梗塞急性期の治療は大きく進歩した。しかし、脳卒中ガイドライン2009「1-1.脳梗塞超急性期の呼吸・循環・代謝管理」では、「高血糖または低血糖は是正すべきである(グレードB)」という記載はあるものの、具体的な管理目標や治療戦略は明らかではない(Shinohara Y, et al. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2011)。

英国のUK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK)では脳卒中患者にインスリンを使用した高血糖の急速な補正によって脳卒中転帰は改善せず、血糖が大幅(>36mg/dl)に低下した症例では死亡例が多かった(Gray CS, et al. Lancet Neurology, 2007)。最近では、入院時血糖と神経学的重症度および慢性期転帰にJ字型の関連が報告され(Ntaios G, et al. Stroke, 2010)、低血糖でも高血糖でも重症度や機能的転帰が不良であることが示されている。これらは欧米からの報告であり、本邦における「脳梗塞急性期の血糖管理指針」の確立は急務である。

2. 研究の目的

脳梗塞急性期症例における入院時及び入院後の血糖状況が転帰に及ぼす影響を明らかにする。発症早期の血糖管理と低血糖エピソードや転帰との関連を明らかにし、脳梗塞急性期の血糖管理指針の確立を目指す。

3. 研究の方法

糖尿病が急性期脳梗塞の転帰に及ぼす影響を明らかにする研究

対象:2006年1月から2010年12月に入院となった発症7日以内の脳梗塞連続1351例(男性885例,73±12歳)。

当センター脳卒中データベース(国循データベース)より入院時血糖値, HbA1c, 既往歴・併存疾患・薬剤服用歴・入院時の神経学的重症度(NIH Stroke Score; NIHSS), 急性期治療内容(tPA), 退院時ならびに3ヶ月後の機能予後(modified Rankin Scale; mRS)を調査した。糖尿病合併の有無と、以下に示す転帰項目との関連を検討した。

- ・NIHSS改善度:退院時NIHSS-入院時NIHSS
- ・NIHSS改善例:入院時NIHSS-退院時NIHSS 1
- ・NIHSS増悪例:退院時NIHSS-入院時NIHSS 1
- ・退院時転帰不良:退院時mRS 3-6。
- ・3ヶ月後転帰不良:3ヶ月後mRS 3-6。

糖尿病合併脳梗塞例における入院後の血糖管理が転帰に及ぼす影響を明らかにする研究

対象:2008年1月から2010年12月までに入院した発症7日以内の脳梗塞連続症例中、糖尿病を有する232例(男性176例,72±9歳)

方法:インスリンによる血糖スケール管理(SSIT;sliding-scale insulin therapy)の有無と患者背景,脳梗塞の重症度,転帰を後方視的に調査し,低血糖エピソードや転帰との関連を検討した。

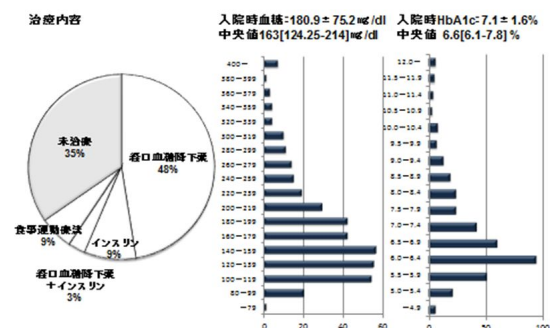
- ・低血糖:症状の有無に関係なく80mg/dl以下となったエピソード
- ・転帰:NIHSS改善度,NIHSS改善,NIHSS増悪,退院時・3ヶ月後転帰不良

4. 研究の成果

糖尿病が急性期脳梗塞の転帰に及ぼす影響を明らかにする研究

396例(29%)が糖尿病(DM)を合併し,その51%が内服治療,11%がインスリン治療を受けていたが,35%は未治療であった(図1)。

図1. 糖尿病合併例における脳梗塞発症前の治療内容,入院時血糖,HbA1c



糖尿病合併例(DM群)は,非合併例(non-DM群)に比し男性が多く(76%対61%, $p<0.001$),年齢は低かった(平均72±10歳対73±12歳, $p=0.051$) (表1)。高血圧(85%対72%, $p<0.001$)、脂質異常症(62%対37%, $p<0.001$)、喫煙歴(59%対51%, $p=0.013$)。虚血性脳卒中の既往(33%対25%, $p=0.013$)、虚血性心疾患の既往(21%対10%, $p<0.001$)を有する割合が高く,心房細動は少なかった(25%対38%, $p<0.001$)。

表1. 臨床背景

	DM群 (n=396)	non-DM群 (n=945)	p value
男性	299 (76%)	588 (61%)	<0.001
年齢(歳)	71.8±9.5	72.9±12.4	0.069
高血圧	335 (85%)	705 (74%)	<0.001
高脂血症	242 (61%)	382 (40%)	<0.001
心房細動	97 (25%)	358 (38%)	<0.001
喫煙	228 (59%)	484 (51%)	0.013
飲酒	176 (45%)	395 (42%)	0.245
虚血性脳卒中既往	131 (33%)	241 (25%)	0.013
出血性脳卒中既往	20 (5%)	38 (4%)	0.633
虚血性心疾患既往	82 (21%)	96 (10%)	<0.001

年齢はt検定 他はχ²検定、年齢以外はn(%)

tPA 施行率は non-DM 群と比較して低かった(4%対 10%, $p < 0.001$)。入院時 NIHSS は低いが(中央値[四分位] 4[2-7]対 5[2-13], $p < 0.001$)、退院時の NIHSS 改善度も低かった(1[0-3]対 2[0-4], $p < 0.001$) (表 2)。

表2. 治療, 転帰

	DM群 (n=396)	non-DM群 (n=945)	p value
tPA	16 (4.0%)	93 (9.7%)	<0.001
入院時NIHSS*	4(IQR 2-7)	5 (IQR 2-13)	<0.001
退院時NIHSS*	2(IQR 1-5)	2 (IQR 0-8)	0.704
NIHSS改善度	1(IQR 0-3)	2 (IQR 0-4)	<0.001
入院中脳梗塞再発	30 (7.3%)	54 (5.5%)	0.187
NIHSS増悪	61 (16%)	96 (10%)	0.005
NIHSS改善	249 (63%)	672 (71%)	0.009
退院時転帰不良	222 (56%)	540 (57%)	0.870
退院時死亡	6 (1.5%)	25 (2.6%)	0.218
3か月後転帰不良	202 (62%)	489 (62%)	0.917
死亡	10 (3.1%)	43 (5.4%)	0.092

*Mann-Whitney U 検定 他は χ^2 検定

NIHSS 改善度, 転帰不良について, tPA 治療を含め多変量解析を行った(表 3, 4)。DM は NIHSS 改善に対しては負の, NIHSS 増悪には正の関連があり(表 3), また, 年齢, 心房細動とともに退院時ならびに 3 ヶ月後の転帰不良に関連した(表 4)。

表3. NIHSS改善度に関連する因子

	NIHSS改善		NIHSS増悪	
	オッズ比(95%CI)	p value	オッズ比(95%CI)	p value
年齢	0.99 (0.98-1.01)	n.s.	1.03 (1.01-1.05)	<0.001
男性	1.14 (0.85-1.53)	n.s.	0.72 (0.47-1.10)	n.s.
高血圧	1.05 (0.79-1.39)	n.s.	0.84 (0.56-1.28)	n.s.
糖尿病	0.81 (0.55-0.93)	0.012	1.97 (1.35-2.85)	<0.001
脂質異常	0.89 (0.69-1.13)	n.s.	0.99 (0.69-1.42)	n.s.
心房細動	1.00 (0.77-1.30)	n.s.	1.05 (0.72-1.53)	n.s.
喫煙	1.11 (0.84-1.47)	n.s.	0.95 (0.63-1.44)	n.s.
tPA	2.31 (1.40-4.04)	<0.001	1.37 (0.73-2.42)	n.s.

n.s. not significant

表4. 転帰不良(mRS3-6)に関連する因子

	退院時		3ヶ月後	
	オッズ比(95%CI)	p value	オッズ比(95%CI)	p value
年齢	1.05 (1.04-1.07)	<0.001	1.08 (1.06-1.09)	<0.001
男性	0.89 (0.65-1.18)	n.s.	0.75 (0.53-1.04)	0.087
高血圧	0.87 (0.66-1.16)	n.s.	0.69 (0.49-0.95)	0.025
糖尿病	1.35 (1.04-1.76)	0.027	1.43 (1.05-1.94)	0.025
脂質異常	0.82 (0.64-1.04)	n.s.	0.80 (0.30-1.06)	n.s.
心房細動	2.01 (1.56-2.59)	<0.001	2.17 (1.62-2.92)	<0.001
喫煙	0.79 (0.60-1.05)	n.s.	0.76 (0.56-1.05)	n.s.
tPA	1.33 (0.86-2.05)	n.s.	1.44 (0.88-2.37)	n.s.

n.s. not significant

糖尿病合併脳梗塞例における入院後の血糖管理が転帰に及ぼす影響を明らかにする研究

入院 72 時間以内に SSIT が施行された 121 例 (SSIT 群) は, 施行されなかった 111 例 (non-SSIT 群) と比較すると, 性 (男性 74% 対 77%), 年齢 (71 ± 10 歳対 73 ± 9 歳), 高血圧 (87% 対 82%), 脂質異常 (67% 対 59%) の割合に差はなかったが, 心房細動 (31% 対 19%, $p = 0.029$) が多かった (表 1)。SSIT 群の入院時 NIHSS は高かったが (中央値 4 対 3, $p = 0.013$), NIHSS 改善の割合も高かった (70% 対 54%, $p = 0.007$)。

表1. インスリンスケール管理(SSIT)群の臨床背景・転帰

	SSIT群 (n=121)	non-SSIT群 (n=111)	P value
男性	90 (74%)	86 (77%)	0.581
年齢(歳)	71.5 ± 10.2	73.1 ± 8.5	0.396
高血圧	105 (87%)	91 (82%)	0.314
脂質異常症	81 (67%)	66 (59%)	0.237
心房細動	38 (31%)	21 (19%)	0.029
入院時NIHSS*	4 (IQR 2-7.5)	3 (IQR 2-5)	0.013
退院時NIHSS*	2 (IQR 1-7)	2 (IQR 0-4)	0.111
NIHSS改善度*	2 (IQR 0-4)	1 (IQR 0-3)	0.052
NIHSS改善	85 (70%)	59 (53%)	0.007
NIHSS悪化	21 (17%)	17 (15%)	0.675
退院時転帰不良	57 (47%)	45 (42%)	0.314
3か月後転帰不良	54 (45%)	40 (36%)	0.183

*Mann-Whitney U 検定

SSIT 群では, 入院前からの DM に対する治療介入 (薬物ならびにインスリン) の割合が高く (71% 対 52%, $p = 0.003$), インスリン使用率 (24% 対 2.7%, $p < 0.001$) も高かった (表 2)。入院時血糖 (197 ± 84 mg/dl 対 154 ± 78 mg/dl, $p < 0.001$), HbA1c (7.4 ± 1.9% 対 6.4 ± 1.2%, $p < 0.001$) も SSIT 群で高値であった。入院 72 時間以内の最高血糖値, 最低血糖値, 平均血糖値のいずれにおいても, SSIT 群が有意に高値であり, 重症例や血糖管理不良例において SSIT 群が施行されている現状が明らかになった。

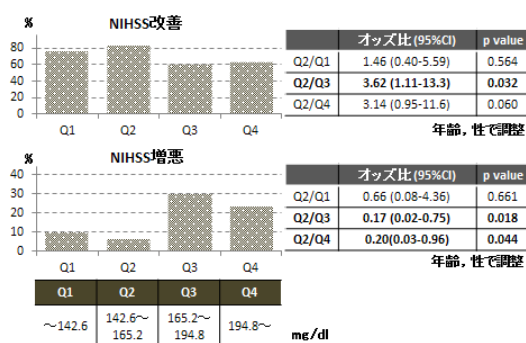
表2. SSIT群の血糖管理状況

	SSIT群 (n=121)	non-SSIT群 (n=111)	p value	
(発症前)DM治療介入	86 (71%)	58 (52%)	0.003	
経口血糖降下薬	65 (54%)	56 (50%)	0.526	
スルホニル尿素薬	41 (34%)	30 (27%)	0.198	
ビグアナイド系	22 (19%)	3 (2.7%)	<0.001	
チアゾリジン薬	16 (13%)	11 (10%)	0.432	
α -グルコシダーゼ阻害薬	23 (19%)	23 (21%)	0.744	
インスリン	29 (24%)	3 (2.7%)	<0.001	
入院時血糖値(mg/dl)	197.3 ± 83.7	153.9 ± 77.9	<0.001	
HbA1c(NGSP)(%)	7.4 ± 1.9	6.4 ± 1.2	<0.001	
入院72時間以内	最高血糖	240.4 ± 82.8	203.0 ± 90.2**	0.005
	最低血糖	126.4 ± 32.5	113.3 ± 26.1**	0.003
	平均血糖*	177.7 ± 44.7	146.6 ± 32.3**	<0.001

*全血糖測定値の平均
**複数回血糖測定を施行された68例の結果

SSIT 群は、入院時血糖、HbA1c、NIHSS で調整しても NIHSS 改善についての関連因子であった(オッズ比 2.26, 95%CI: 1.21-4.30)。SSIT 群の入院 72 時間以内の平均血糖(全測定血糖値の平均)と NIHSS 改善、NIHSS 増悪の関連をみると、平均血糖の四分位で下から二分位目に相当する 142.6~165.2mg/dl(Q2) が最も良好な結果であった(表 3)。

表3. SSIT群の平均血糖とNIHSS改善, 増悪



一方で、低血糖エピソードは、DM の治療介入例に多く(92%対 58%, $p < 0.001$), HbA1c は低かった($6.3 \pm 1.3\%$ 対 $7.0 \pm 1.7\%$, $p = 0.021$)。SSIT 群では 18 例(SSIT 群全体の 15%)に低血糖エピソードが確認され、その割合も non-SSIT 群と比較して SSIT 群で高めであった(69%対 50%, $p = 0.064$)(表 4)。

表4. 低血糖エピソードの臨床背景・転帰

	低血糖あり (n=26)	低血糖なし (n=206)	p value
男性	19 (74%)	157 (76%)	0.725
年齢(歳)	74.5±8.2	72.0±9.6	0.158
DM治療介入	24 (92%)	120 (58%)	<0.001
経口血糖降下薬	20 (77%)	100 (49%)	0.006
インスリン	5 (19%)	27 (13%)	0.394
入院時血糖 (mg/dl)	165.4±114.7	177.9±79.2	0.593
HbA1c (%)	6.3±1.3	7.0±1.7	0.021
入院時NIHSS	4 (IGR 2-5.5)	4 (IGR 2-7)	0.930
SSIT	18(69%)	103 (50%)	0.064
退院時NIHSS	1.5 (IGR 0-2.25)	2 (IGR 1-6)	0.081
NIHSS改善	20 (77%)	124 (60%)	0.098
NIHSS増悪	4 (15%)	34 (17%)	0.884
退院時転帰不良	7 (27%)	95 (46%)	0.063
3ヶ月転帰不良	7 (27%)	87 (42%)	0.134

関連因子について多変量解析を行うと、DM の治療介入(オッズ比 8.4, $p < 0.001$), HbA1c (1%上昇毎のオッズ比 0.55, $p = 0.011$) が有意な関連因子として抽出された(表 5)。

表5. 低血糖エピソードの関連因子

	オッズ比	95%CI	P value
男性	0.78	0.29-2.29	0.639
年齢(10歳上昇毎)	1.24	0.73-2.18	0.436
DM治療介入	8.38	2.30-54.2	<0.001
入院時血糖(10 mg/dl上昇毎)	1.03	0.95-1.09	0.483
HbA1c (1%上昇毎)	0.51	0.30-0.81	0.011
入院時NIHSS(1点毎)	0.98	0.90-1.04	0.477
SSIT	2.45	0.97-6.70	0.058

考察

糖尿病は脳梗塞発症の確立した危険因子であり、その管理の重要性は認識されているものの、急性期治療における糖尿病の具体的管理目標や治療戦略は明らかではない。tPA 療法が脳卒中診療に与えた影響は多大であるが、本研究では、導入初期 5 年に相当するデータベースから、糖尿病合併例では tPA 療法の恩恵を受ける割合が低く、心房細動と並んで転帰不良の関連因子であることが確認された。糖尿病は tPA 療法後の頭蓋内出血発症との関連も指摘されているが、今日では、主幹脳動脈閉塞症例を中心として tPA 療法に血管内治療が追加される症例も増加しており、頭蓋内出血の回避は重要な問題である。

脳梗塞急性期にインスリンを用いた血糖管理は、重症例や血糖管理不良例に導入されている現状が確認された。このインスリンスケール管理では、NIHSS を用いた神経症状の評価において一定の改善効果もあり、血糖への介入方法の如何で更なる治療成績の向上も見込めるかもしれない。本検討では、発症早期の平均血糖と神経症状の改善度について、143-165mg/dl を nadir とする J-shape 様の関連が示唆された。今後、多数例での前向き介入試験が待たれる。近年では、脳梗塞の再発予防に際して、平均 HbA1c 6.5%前後の強化血糖治療群で、死亡や重篤な低血糖との関連が報告されている。今回、低血糖の cut-off 値を 80mg/dl と設定したところ、低血糖エピソードは糖尿病の治療介入例や HbA1c 低値例とあわせてインスリンスケール管理例でも 15%に発生した。しかし、低血糖エピソードが発生した症例では、神経症状の改善例や転帰良好例の割合も比較的多く、この cut-off 値が適切であるかどうかについても今後検討が必要である。

要約

- ・急性期脳梗塞患者の 29%が糖尿病を合併し、その 35%は未治療であった。
- ・糖尿病合併例では tPA 療法の施行率は 4%と低く、神経症状の増悪例や退院時・3 か月後転帰不良が多かった。
- ・脳梗塞発症早期のインスリンによる血糖スケール管理は、神経症状を改善する可能性がある。
- ・糖尿病の治療介入例や HbA1c 低値例では、低血糖エピソードをきたしやすく血糖スケール管理に配慮が必要である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計5件)

1. 有廣昇司, 豊田一則. 脳卒中の発症予防 (心房細動患者を中心に). 神経治療学 28:231-237, 2011 (査読なし)
2. Nezu T, Arihiro S, Toyoda K, Minematsu K. Small-vessel disease in the basal ganglia: Lacune or Microbleed? J Stroke Cerebrovasc Dis 21 905. e5-6, 2012 (査読あり)
3. Koga M, Arihiro S, Miyashita F, Yamamoto H, Yamada N, Nagatsuka N, Minematsu K, Toyoda K. Factors associated with early recanalization failure following intravenous rt-PA therapy for ischemic stroke. Cerebrovasc Dis 36 : 299-305, 2013 (査読あり)
4. 有廣昇司, 豊田一則. 急性期管理(1) 血圧は低いほどよいか. 分子脳血管病 12 : 251-255, 2013 (査読なし)
5. Toyoda K, Arihiro S, Todo K, Yamagami H, Kimura K, Furui E, Terasaki T, Shiokawa Y, Kamiyama K, Takizawa S, Okuda S, Okada Y, Kameda T, Nagakane Y, Hasegawa Y, Mochizuki H, Ito Y, Nakashima T, Takamatsu K, Nishiyama K, Kario K, Sato S, Koga M; Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan. Int J Stroke Jan 12. doi: 10.1111/ijss.12452. [Epub ahead of print], 2015 (査読あり)

〔学会発表〕(計5件)

1. 石上晃子, 有廣昇司, 古賀政利, 宮本恵宏, 嘉田晃子, 飯原弘二, 峰松一夫, 豊田一則. 糖尿病を合併した急性期虚血性脳卒中患者の特徴. 第36回日本脳卒中学会総会, 京都, 2011年7月
2. 下村怜, 有廣昇司, 古賀政利, 松島勇人, 石上晃子, 飯原弘二, 峰松一夫, 豊田一則. 急性期虚血性脳卒中における糖尿病管理の問題点 - 血糖スケール管理による検討 -. 第53回日本神経学会学術大会, 東京, 2012年5月
3. 松島勇人, 有廣昇司, 古賀政利, 下村怜, 石上晃子, 峰松一夫, 豊田一則. 急性期血糖スケール管理を受けた脳出血患者の特徴. 第30回日本神経治療学会総会, 北九州, 2012年11月
4. Ryo Shimomura, Shoji Arihiro, Masatoshi Koga, Hayato Matsushima, Akiko Ishigami, Kazuo Minematsu, Kazunori Toyoda. Is glycemic control with sliding scale insulin therapy safe for diabetic patients with acute ischemic stroke? International

Stroke Conference 2013, Honolulu, 2013.2
5. Shoji Arihiro, Masatoshi Koga, Kazunori Toyoda, et al. Three-month outcomes in Japanese stroke/TIA patients with non-valvular atrial fibrillation after initiating oral anticoagulants: The SAMURAI-NVAF Study. International Stroke Conference 2015, Nashville, USA, 2015.2

〔図書〕(計1件)

1. 有廣昇司, 豊田一則, 峰松一夫. 第2部 脳卒中診療のエビデンス〔2〕急性期脳梗塞の実態 9. 心原性脳塞栓における出血性梗塞重症度と early CT sign, ASPECTS, 予後. 脳卒中データバンク 2015, 小林祥泰(編集), 大槲陽一(解析). 68-71, 中山書店, 東京, 2015

〔産業財産権〕

出願・取得(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究代表者

アリヒロ ショウジ(44)

有廣 昇司 (ARIHIRO, Shoji)

国立循環器病研究センター・病院・医師

研究者番号: 10599723

(2)研究分担者

トヨタ カズノリ(52)

豊田 一則 (TOYODA, Kazunori)

国立循環器病研究センター・病院・部長

研究者番号: 50275450

(3)連携研究者

コガ マサトシ(45)

古賀 政利 (KOGA, Masatoshi)

国立循環器病研究センター・病院・医長

研究者番号: 30512230