

厚生労働科学研究費補助金(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業)  
分担研究報告書

急性期脳梗塞患者における短期予後の変遷に関する研究

研究分担者 北園 孝成 九州大学大学院医学研究院 病態機能内科学 教授

研究要旨

脳卒中診療は、超急性期の再灌流療法の登場により大きく変化している。その変化に伴う、脳卒中の医療体制のより適切な整備は急務であるが、そのためには、地域の特性と医療の実態を把握することが極めて重要である。本研究では、地域コホート研究である Fukuoka Stroke Registry を用いて、脳卒中診療の実態として 2008 年から 2017 年までの 10 年間の脳梗塞患者の予後の変遷をみた。10 年間の経時変化では、3 カ月後の機能転帰は改善したとはいえなかったが、入院中の死亡率は有意に低下していた。入院中死亡率は、超急性期再灌流療法の施行の有無によらず、低下した。入院中死亡率の低下は、超急性期再灌流療法の普及によるものとは必ずしもいえず、ガイドラインの普及による治療の標準化や急性期脳卒中診療を行うための医療体制の改善、多職種による脳卒中のチーム医療などもその要因として考えられた。今後さらに適切な指標を見極め、医療体制を適切に整備することが求められる。

A. 研究目的

超急性期再灌流療法の普及により脳卒中の医療は大きく変貌しつつある。急速に変化している脳卒中の診療の現状を把握することは、脳卒中の医療体制の整備において極めて重要な課題である。本研究では、地域の脳卒中疾患コホートである福岡脳卒中データベース研究(Fukuoka Stroke Registry: FSR)を用いて、脳梗塞の予後の変遷を明らかにする。

B. 研究方法

2008 年 1 月から 2017 年 12 月までに FSR に登録された発症 7 日以内の虚血性脳卒中患者 12901 名のうち、発症前 ADL 非自立患者、3 ヶ月後の追跡不能患者を除外した 10011 名を対象とした。対象患者は入院時期により 2 年ごとに 5 つの集団に分類した(□期 2008～2009 年, □期 2010～2011 年, □期 2012～

2013 年, □期 2014～2015 年, □期 2016～2017 年)。アウトカムは、入院中死亡、3 カ月後の機能転帰良好(3 カ月後の mRS が 2 以下)とした。アウトカムの経時的な変化については、多変量ロジスティックモデルによるオッズ比と信頼区間を算出し、調整因子は、性、年齢、高血圧、糖尿病、脂質異常、心房細動、病型、重症度、救急車で来院、発症 24 時間以内の来院、超急性期再灌流療法とした。層別解析として、超急性期再灌流療法の有無別に同様の検討を行った。有意水準は  $p < 0.05$  とし、統計解析には STATA15.0 を用いた。

(倫理面への配慮)

FSR 研究は、九州大学および参加 6 施設の倫理審査委員会の承認を得ている。FSR 研究の参加登録は患者およびその家族からの同意を取得している。

### C. 研究結果

本研究に登録された 10011 名は、平均年齢(標準偏差)が 70.2 歳(12.2 歳)で女性は 36%であった。入院時期による分類では、□期 1952 名、□期 1952 名、□期 2088 名、□期 1989 名、□期 1996 名で、それぞれの平均年齢(標準偏差)と女性の割合は、□期 69.7 歳(12.2 歳), 37.1%, □期 69.8 歳(12.2 歳), 36.2%, □期 70.3 歳(12.1 歳), 35.5%, □期 70.6 歳(12.3 歳), 36.3%, □期 70.4 歳(12.3 歳), 34.7%であった。登録された患者の平均年齢は有意に上昇していた。危険因子をみると、高血圧、脂質異常症、慢性腎臓病、喫煙歴のある患者はこの 10 年で有意に増加していた。一方で冠動脈疾患の既往や脳卒中の既往のある患者は有意に低下していた。また超急性期再灌流療法は、□期で 6.7%であったが、その後は、□期 7.1%, □期 8.5%, □期 11.5%, □期 15.2%と有意に増加し、特に□期からは血栓回収療法の施行率が急増していることが明らかとなった。脳梗塞の重症度(中央値, [四分位])は、□期 3 [1-6], □期 3 [1-5], □期 2 [1-5], □期 2 [1-4], □期 2 [1-5]と有意に低下しており、軽症例が増えていた。脳梗塞の臨床病型は、心原性脳塞栓症が 20%, アテローム血栓性脳梗塞が 16%, ラクナ梗塞 29%であり、経年的な変化はみられなかった。救急車利用による来院は、10 年間で 49.1%から 53.9%と微増ながら有意に上昇した。

予後をみると、入院中死亡は、□期 1.7%, □期 1.3%, □期 1.6%, □期 0.8%, □期 0.6%で有意に死亡率が低下した( $p<0.001$ )。3 カ月後の機能転帰良好例は、□期 76.2%, □期 77.7%, □期 77.4%, □期 79.1%, □期 78.3%であり、増加傾向にはあるものの有意ではなかった( $p=0.07$ )。多変量調整後の入院中死亡の

オッズ比(95%信頼区間)は、□期と比較すると、□期 0.80(0.46-1.39), □期 1.05(0.62-1.78), □期 0.46(0.24-0.87), □期 0.31(0.15-0.63)と、2014 年以降の入院患者群では有意に死亡率が低下した(傾向性  $p<0.001$ )。一方、同様に 3 カ月後の機能転帰良好となる多変量調整後のオッズ比を□期と比較すると、□期 1.05(0.87-1.25), □期 0.94(0.79-1.13), □期 1.07(0.89-1.29), □期 1.13(0.93-1.36)であり、有意な変化はみられなかった(傾向性  $p=0.24$ )。超急性期灌流療法の有無による層別解析を行ったところ、超急性期再灌流療法を施行の有無にかかわらず、治療群、非治療群のいずれにおいても同様の傾向が示された。

### D. 考察

本研究では、コホート研究を用いて 10 年間の脳梗塞の予後の変遷を明らかにした。入院時期により 2 年ごとの 5 期別に臨床背景を比較し、予後の変化をみたところ、高齢者や軽症例、救急車で来院患者、血栓溶解療法および血栓回収療法を受けた患者が増加していた。入院中死亡は経時的に減少したが、3 カ月後の機能転帰良好群は経時的な変化はみられなかった。多変量調整後も入院中死亡は有意に減少し、超急性期再灌流療法の有無別にみると、治療の有無によらず、両群とも入院中死亡は減少していた。

超急性期再灌流療法は、脳梗塞患者の予後を大きく改善させることがこれまでの臨床試験からも明らかにされており、脳梗塞急性期の診療はその医療体制も含めて、大きく変貌した。10 年間の経時変化をみると、入院中死亡は有意にその割合も減少しており、軽症例が多かったとしてもその傾向は保たれていた。超急性期再灌流療法の影響を考え、層別解析

にて急性期再灌流療法の有無で同様の検討を行ったが、施行例、非施行例のいずれにおいて入院中死亡例はいずれも有意に低下していた。この要因として、脳卒中ガイドラインの普及による治療の標準化、超急性期医療体制の普及に伴う早期からの治療開始、多職種による診療体制、脳卒中の早期受診の啓蒙など、超急性期再灌流療法だけでなく、脳卒中の診療体制の全体的な向上が寄与した可能性がある。しかしながら、本研究は患者のインフォームドコンセントに基づく前向き登録コホートであり、重症例の登録が除外される可能性もあり、バイアスとなり得ることが否定できない。とはいえ、同意取得率そのものは、この10年間、90%前後で推移し、変化はみられなかった。10年間の予後の推移をリアルワールドで評価し得たことは本研究の特色であるといえよう。

## E. 結論

脳梗塞患者の予後は、この10年で入院中死亡の減少がみられたものの、3カ月後の機能転帰の改善はみられなかった。超急性期再灌流療法の有無に関わらず、入院中死亡は減少していた。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Kiyuna F, Sato N, Matsuo R, Kamouchi M, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, **Kitazono T**; for the Fukuoka Stroke Registry Investigators. Association of Embolic Sources with Cause-Specific Functional Outcomes Among Adults with Cryptogenic Stroke. JAMA Network Open. 2018;1(5): e182953.

2. Shono Y, Sugimori H, Matsuo R, Fukushima Y, Wakisaka Y, Kuroda J, Ago T, Kamouchi M, **Kitazono T**; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Safety of antithrombotic therapy for patients with acute ischemic stroke harboring unruptured intracranial aneurysm. Int J Stroke. 2018; 13: 734-742
3. Ago T, Matsuo R, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, **Kitazono T**, Kamouchi M; Fukuoka Stroke Registry Investigators. Insulin resistance and clinical outcomes after acute ischemic stroke. Neurology. 2018; 90: e1470-e1477

### 2. 学会発表

1. 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総会, 札幌, 2018.
2. 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総会, 札幌, 2018.
3. 森田隆雄, 桑城貴弘, 松尾 龍, 森 興太, 船水章央, 徳永敬介, 後藤聖司, 矢坂正弘, 吾郷哲朗, 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 (Stroke 2019), 横浜, 2019.
4. 清原卓也, 松尾 龍, 安部大介, 脇坂佳世,

- 由比智裕, 中村晋之, 熊井康敬, 脇坂義信, **北園孝成**, 鴨打正浩, 吾郷哲朗. 脳梗塞急性期の HOMA-β 値と急性期入院中の神経学的転帰: Fukuoka Stroke Registry. 第 44 回日本脳卒中学会学術集会 (Stroke 2019), 横浜, 2019.
5. 佐藤倫子, 松尾 龍, 喜友名扶弥, 中村晋之, 脇坂義信, 吾郷哲朗, 鴨打正浩, **北園孝成**. 塞栓源不明脳塞栓症 (ESUS) 患者における抗凝固療法の効果: Fukuoka Stroke Registry. 第 44 回日本脳卒中学会学術集会 (Stroke 2019), 横浜, 2019.
6. 三本木良紀, 北山次郎, 北村泰佑, 岡田卓也, 松尾 龍, 吾郷哲朗, 鴨打正浩, **北園孝成**. 腎代替療法中に発症した虚血性脳卒中患者の予後に関する検討 - Fukuoka Stroke Registry (FSR) - . 第 44 回日本脳卒中学会学術集会 (Stroke 2019), 横浜, 2019.
7. Kimura S, Osaki M, Sakai S, Hidaka M, Arakawa S, Matsuo R, Kamouchi M, Ago T, **Kitazono T**. Secondary prevention and prognosis in ischemic stroke patients with atrial fibrillation and atherothrombotic disease: Fukuoka Stroke Registry. 27<sup>th</sup> European Stroke Conference, Athens, Greece, 2018.
8. Ago T, Matsuo R, Hata J, Wakisaka Y, Kuroda J, **Kitazono T**, Kamouchi M, on behalf of the Fukuoka Stroke Registry Investigators. Insulin resistance and clinical outcomes after acute ischemic stroke. 4<sup>th</sup> European Stroke Organisation Conference, Gotenberg, Sweden, 2018.
9. Matsuo R, Michikawa T, Ago T, Ueda K, Yamasaki S, Nitta H, Takami A, **Kitazono T**, and Kamouchi M. Short-term exposure to fine particulate matter (PM2.5) and risk of ischemic stroke in Japan. 11<sup>th</sup> World Stroke Congress. Montreal, Canada, 2018.  
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定も含む)
1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし