

報告番号	※甲	第	号
------	----	---	---

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目    **Maximum walking speed at discharge could be a prognostic factor for vascular events in patients with mild stroke: A cohort study**

(退院時最大歩行速度は軽症脳梗塞後の血管イベント  
予測因子となる：コホート研究)

氏 名    河尻 博幸

## 論 文 内 容 の 要 旨

### 【背景】

世界的に脳卒中の発症率、死亡率は低下しているものの、いまだ要介護状態を引き起こす主な原因疾患となっている。脳梗塞は脳卒中の約 70%を占めているが、その多くは麻痺が比較的軽度で日常生活が自立している **modified Rankin Scale 0-2** の軽症脳梗塞患者である。しかし発症後 3 年間で脳卒中再発 10-15%、その他の心血管イベント発症 5%と血管イベントの発生率が高く、中でも脳卒中再発者の三分の一は重度な麻痺を生じている。

血管イベントのリスク因子には、高血圧、脂質代謝異常、糖尿病などの疾病因子と、運動不足、肥満、喫煙、飲酒などのライフスタイル因子がある。ライフスタイル因子に関して、先行研究では退院 3 カ月後の身体活動量が血管イベントの独立した予測因子となることが報告されている。このことから身体活動量の関連因子も血管イベントを予測することが示唆される。さらに身体活動量関連因子は身体活動量とは異なり、発症後の入院中に測定が可能である。そこで本研究では軽症脳梗塞において退院時の身体活動量関連因子と血管イベントとの関連を明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

対象は急性期病院に入院した脳梗塞、一過性脳虚血発作患者とした。対象の選択基準は、20 歳以上、**modified Rankin Scale 0-2** の歩行が自立しているもの、電話・自記式質問紙

調査に支障をきたすコミュニケーション障害がないもの、直接自宅退院したもの、研究参加の同意が得られたものとした。除外基準は、重度の認知症（Mini-Mental State Examination  $\leq 17$ ）、精神疾患、人工透析、血液凝固異常の疾患を有しているもの、他疾患治療などの長期入院が予定されているものとした。

研究デザインは、単一施設、前向きコホート研究を用いた。入院中にベースライン調査を行い、その後最大3年間まで主要アウトカムの発生を追跡調査した。

主要アウトカムは、脳血管疾患、心血管疾患、末梢動脈疾患による死亡、再入院とした。予測因子として、入院中に既存の血管イベントリスク因子である、年齢、性別、血管疾患既往、Body Mass Index、上腕中央周囲長、退院時 modified Rankin Scale、脳梗塞病型、大脳白質病変、血圧、足関節／上腕血圧比、合併症（高血圧症、脂質異常症、糖尿病、メタボリックシンドローム）、血液生化学検査（High-density lipoprotein cholesterol、Low-density lipoprotein cholesterol、Triglycerides、Hemoglobin A1c、Albumin）、入院前生活習慣（喫煙、飲酒）、投薬状況を調査した。加えて退院時に身体活動量関連因子として、10m 最大歩行速度、握力、膝伸展筋力、不安・抑うつを調査した。

統計解析は、主要アウトカム発生による2群、最大歩行速度による2群の比較をMann-Whitney検定、カイ二乗検定、Fisherの正確確率検定にて行った。次に目的変数を主要アウトカム発生とするコックス比例ハザード解析において、単変量解析の結果危険率0.1未満であった因子を多変量解析に投入し、血管イベント予測因子を抽出した。加えて、血管イベント発生率をKaplan-Meier法を用いて検討した。解析にはSPSS version 24.0を用い、有意水準は5%とした。

### 【結果】

255名（男性175名、年齢中央値70歳）を対象とした。追跡調査期間中（中央値679日）、31名（12.2%）に血管イベントを認めた。内訳は、脳卒中または一過性脳虚血発作22名（8.6%）、心血管疾患6名（2.4%）、末梢動脈疾患3名（1.2%）であった。Kaplan-Meier法による血管イベント発生率は1年9.6%、2年14.4%、3年15.2%であった。入院中のベースライン調査結果より、血管イベントを認めたものは、側脳室周囲白質病変が重度で、脳卒中既往者が多く、最大歩行速度が遅かった。また最大歩行速度が遅いものは、年齢が高く、白質病変が重度で、血圧、Hemoglobin A1c値が高いなどより多くの血管リスク因子を有していた。

コックス比例ハザード解析の単変量解析において、側脳室周囲白質病変、収縮期血圧、抗血小板薬処方、脳卒中既往、最大歩行速度が予測因子の候補となった。多変量解析では側脳室周囲白質病変（grade=3; hazard ratio: 2.904; 95% confidence interval: 1.160 to 7.266;  $p=0.023$ ）、最大歩行速度（ $<1.45\text{m/s}$ ; hazard ratio: 2.232; 95% confidence interval: 1.010 to 4.933;  $p=0.047$ ）が独立した血管イベント予測因子として抽出された。

### 【考察】

本研究結果より、軽症脳梗塞において退院時の最大歩行速度が独立した血管イベント予測因子となることが示された。

歩行速度と血管イベントとの関連にはいくつかのメカニズムが考えられる。歩行速度は血管イベントのリスク因子となる身体活動との関連が報告されている。また歩行速度は、炎症マーカーや脂質、高血圧症、糖尿病、大脳白質病変など、多くの血管イベントリスク因子との関連が報告されている。本研究においても歩行速度はこれらのリスク因子と関連を示し、歩行速度が低下しているものは血管イベントのリスクが高い状態にあるものと考えられた。加えて、骨

骨筋量、筋内脂肪は歩行速度と関連することが報告されている。骨格筋量の低下、筋内脂肪の増加はインスリン抵抗性と関連し、血管イベント発生リスクを高めることが報告されている。また歩行速度の低下は心筋梗塞、心不全患者において血管イベントと関連することが報告されており、軽症脳梗塞においても同様の結果が示された。

歩行速度と同じく独立した予測因子として抽出された側脳室周囲白質病変に関して、高度な白質病変は動脈硬化、虚血性変化の存在を示している。この白質病変は脳の虚血耐容能、機能障害代償能を低下させ、無症候性脳梗塞を顕在化させることが考えられる。また白質病変はアテローム性動脈硬化疾患と同様に年齢、糖尿病、高血圧症がリスク因子となることから、脳卒中や一過性脳虚血発作の予測因子となるだけでなく、冠動脈疾患や末梢動脈疾患など、全身のアテローム性動脈硬化疾患の予測因子になるものと考えられた。

本研究の限界としては、第一に対象から血管イベントリスクの高い重度の認知症、コミュニケーション障害を有するものを除外していることが挙げられる。したがって本研究結果の認知機能障害を有する軽症脳梗塞への一般化には限界がある。第二にサンプルサイズが少なく脳梗塞病型別の解析など二次解析が困難であることが挙げられる。しかしながら、本研究は軽症脳梗塞において退院時の歩行速度が血管イベントを予測することを明らかにした最初の報告であり、歩行速度がリスク症例の同定に寄与し、リスク軽減を目的とした介入に重要な評価指標になることが示唆された。