

氏 名	礪 野 直 史
(ふ り が な)	(いその なおふみ)
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学 位 授 与 番 号	乙 第 号
学 位 審 査 年 月 日	平成 29 年 6 月 28 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学 位 論 文 題 名	Transthyretin concentrations in acute stroke patients predict convalescent rehabilitation (急性期脳卒中患者の血清トランスサイレチン値は回復期リハビリテーション効率を予測する)
論 文 審 査 委 員	(主) 教授 佐 浦 隆 一 教授 荒 若 繁 樹 教授 梶 本 宣 永

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《緒言》

脳卒中急性期の低栄養状態は独立した予後不良因子である。脳卒中発症後早期に低栄養状態となる患者は多く、回復期リハビリテーション病棟では約半数の脳卒中患者が低栄養状態であるといわれる。一方、脳卒中患者に対する積極的な栄養療法は相乗的な効果を回復期リハにもたらすという報告もあり、脳卒中発症後早期の栄養状態が機能回復に影響を与えていることは十分に推察されるが、その報告は極めて少ない。

脳卒中発症後早期に低栄養状態を発見し予防することは重要であるが、低栄養状態の一般的な定義はなく、評価方法もさまざまである。そこで今回我々は、急性期重症患者に対する栄養指標として広く用いられ半減期が約 2 日間の **Rapid Turnover Protein** の一つであるトランスサイレチン (Transthyretin: **TTR**) に着目し、栄養状態と機能回復の関連性を

明らかにするために、急性期脳卒中患者の発症後早期の TTR 値と日常生活動作能力を示す Functional Independence Measure (FIM) との関係を検討した。

《方法》

2013 年 2 月から 2015 年 10 月までに東住吉森本病院脳神経外科入院後、回復期リハビリテーション病院に転院した患者 117 症例（平均年齢 74.32 ± 0.93 歳、男性 69、女性 48 例、脳梗塞 88 例、脳出血 29 例）を対象とした。ただし、くも膜下出血、担癌状態、急性心筋梗塞、重度の肝障害の合併は検討対象から除外した。入院時、入院 5 日目、10 日目の 3 回、TTR を測定し、これまでの栄養と機能予後に関する報告に準じて、TTR 最小値が $TTR \geq 20 \text{ mg/dL}$ を A 群、 $TTR < 10 \text{ mg/dL}$ を C 群、これ以外を B 群に分け、群内・群間で TTR と FIM との関連性を統計学的に検討した。

《結果》

全症例の TTR 推移は入院時 $22.6 \pm 0.5 \text{ mg/dL}$ 、5 日目 $16.9 \pm 0.5 \text{ mg/dL}$ 、10 日目 $17.9 \pm 0.6 \text{ mg/dL}$ と入院時と比較して入院 5 日間で TTR は最も低下し、10 日目にむけて改善していた。次に各群間で機能予後を比較すると、C 群では回復期リハ転院時、退院時とも FIM が他の 2 群に比較して統計学的に低値であり、自宅退院の割合 (A 群:85.7%、B 群:61.8%、C 群:33.3%) も少なかった。一方、回復期リハビリテーション病院の入院期間および、回復期リハビリテーション病院に入院中に改善した FIM 値を入院期間で割った FIM 効率はそれぞれ群間で統計学的有意差を認めなかったが、A 群から C 群にかけて回復期リハビリテーション病院の入院期間は延長し、結果として FIM 効率は減少していた。また、今回の検討で回復期リハビリテーション病院での FIM 効率と関連していたのは、脳神経外科入院時と 5 日目の TTR 値の差であった。

《考察》

全例とも入院 5 日間で TTR が有意に低下し、TTR 20 mg/dL 以下に低下する患者が多かった。また、TTR の変化をみると脳神経外科入院時と入院 5 日目の TTR の差 (減少量) が各群とも大きく、入院 10 日目は 5 日目より改善していた。これは、脳卒中発症後は炎症など代謝亢進 (異化亢進) や摂取エネルギー量の減少により低栄養が進行しやすい、ま

た、その後は経鼻栄養や食事の再開などにより低栄養が改善するという過去の報告から考えると、**TTR** 値や **TTR** 値の変化量が脳卒中急性期における栄養状態を反映する指標となりうる可能性を示すものである。

今回の検討では、最少 **TTR** 値が 10 mg/dL 未満の患者は回復期リハビリテーション病院を経ても、自宅退院が少なく機能予後は不良であった。特に脳神経外科入院時と入院 5 日目の **TTR** の差（減少量）が回復期リハビリテーション病院での **FIM** 効率と関連したことから、発症早期に栄養状態が悪化し回復が不十分であると、低栄養状態がその後のリハビリテーションの実施や機能回復に影響する可能性が示された。すなわち、**TTR** 測定は簡便で鋭敏な栄養状態の検査方法であるので、脳卒中急性期の栄養管理指標になり得ると考えられる。

今回、回復期リハビリテーション病院でのリハビリテーション実施単位数は検討していないが、良好な栄養状態はリハビリテーション実施のための必要条件であるので、**TTR** 値のモニタリングが中期的リハビリテーションのモニタリングとなり、発症早期の **TTR** 値の低下や急激な変化を抑制することが回復期リハビリテーション病院での機能予後の改善につながるかどうかを明らかにするための研究が今後は必要であると考えている。

論文審査結果の要旨

幅広く運用されている脳卒中地域連携パスにより、患者の機能予後や費用対効果が改善するかどうかは不明であり、その一因として患者の栄養状態が考えられる。

脳卒中急性期の患者の栄養状態は発症後より低下し、回復期リハビリテーション病院へ転院時は約半数が低栄養状態に陥っているとの報告もある。この理由として、低栄養の一般的な定義がないために脳卒中急性期の患者の栄養評価の方法が定まらず、栄養障害が見過ごされやすいことなどが挙げられる。これまでは FOOD trial の結果から、脳卒中急性期の患者に一律に栄養付加しても機能予後は改善しないとされてきたが、近年、回復期リハビリテーション過程で栄養療法を加えると機能予後が改善することが報告され、脳卒中のリハビリテーションに対する栄養療法の可能性が注目されるようになった。

そこで、著者は急性期医療現場で栄養指標として広く用いられているトランスサイレチン(Transthyretin: TTR)を脳卒中発症後の栄養評価に適用可能かどうかを検討した。その結果、過去の文献にある他の方法と同じく、TTR は脳卒中発症直後から低栄養が進行することを示す簡便かつ鋭敏な栄養評価のための検査法であることが示された。さらに、発症後 5 日間で TTR が著しく減少し、その時の TTR 減少値がそれ以後の回復期病棟でのリハビリテーション効率に関係することも明らかになった。

TTR 値は施設間誤差が少なく医療機関で直ちに測定できるので、TTR は脳卒中急性期の栄養状態を反映する指標となり、脳卒中リハビリテーションの機能予後に関する有益な情報になり得ると考えられる。発症早期の TTR 減少が回復期リハビリテーション病院を経た患者の機能予後に与える機序を明らかにするにはさらなる臨床研究が待たれるが、脳卒中急性期の栄養状態と回復期リハビリテーション後の FIM 効率との相関は今まで報告されていない新しい知見である。

以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of stroke and cerebrovascular diseases

26(6): 1375-1382, 2017<オンライン掲載>