

No. 69

糖尿病と神経疾患 第1回 糖尿病と脳卒中 その1

福井赤十字病院 神経内科 高野 誠一郎

今回より数回にわたり、スキルアップ糖尿病として、糖尿病と神経疾患のお話をさせていただきます。まず、第1回目として糖尿病と脳卒中についてお話ししたいと思います。糖尿病の診療に携わっている先生方には常識的なことばかりかも知れませんが、少しでもお役に立つことが出来ましたら幸いです。

糖尿病は脳卒中の危険因子です。

今更何を、と読者の皆様は思われるかと存じますが、各病型について述べたいと思います。

脳卒中は、脳梗塞、脳出血に分類されます。脳梗塞はラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞(まとめて非心原性脳梗塞)、と心原性脳塞栓に分類されます。

1)：脳出血について：欧米諸国での諸研究のメタ解析では、糖尿病は出血性脳卒中のリスクも1.56倍高めることが報告されています(図1)。日本人を含むアジア人種と、欧米人種では、脳

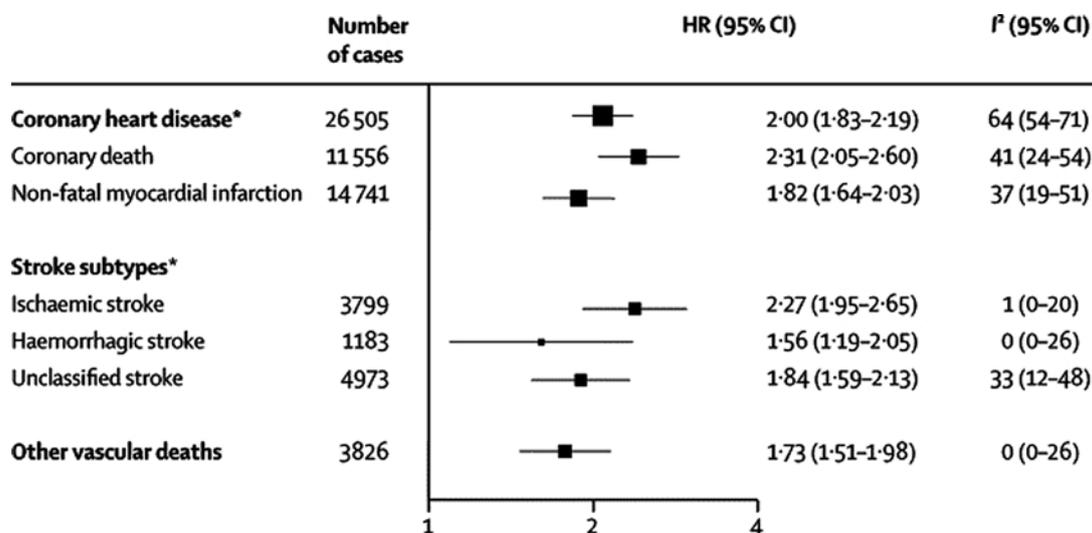
出血の発症頻度が異なります。アジア人種の方が脳出血の頻度は高いことが知られています。日本人については、糖尿病は脳出血の危険因子であるかどうかは、まだ断定できないと思います。しかし、脳出血を予防するため、糖尿病患者さんに高血圧があれば治療する必要があります。

2)：脳梗塞について：糖尿病は虚血性脳卒中の発症リスクを2.27倍高めることが知られています(図1)。

非心原性脳梗塞(ラクナ梗塞とアテローム血栓性梗塞)は今回特に述べません。心原性脳塞栓症について述べます。

心原性脳塞栓の原因の半分は非弁膜症性心房細動です。糖尿病は心房細動患者における独立した危険因子であることが知られております(表1)。新規に発症した心房細動患者で、糖尿病は脳卒中発症のリスクを1.98倍高めると指摘されています。心房細動患者での脳卒中発症リス

(図1) 糖尿病患者の非糖尿病患者に対する心血管イベントのハザード比：102の試験のメタアナリシス



糖尿病患者では、虚血性脳卒中のみでなく、出血性脳卒中も増加する。

Lancet 2010; 375: 2215-2222

(表1) 新規発症した心房細動患者の脳卒中発症リスク



From: **A Risk Score for Predicting Stroke or Death in Individuals With New-Onset Atrial Fibrillation in the Community: The Framingham Heart Study**

JAMA. 2003;290(8):1049-1056. doi:10.1001/jama.290.8.1049

Table 2. Multivariable-Adjusted Hazards Ratios*

Variables	Hazards Ratio (95% Confidence Interval)			
	Stroke		Stroke or Death	
	Overall	Warfarin Censored	Overall	Warfarin Censored
No. of participants with an event on follow-up	111	83	485	382
Age, per 10 y	1.34 (1.06-1.71)	1.32 (1.02-1.76)	2.13 (1.89-2.40)	2.13 (1.86-2.44)
Women	1.73 (1.16-2.59)	1.92 (1.20-3.07)
Systolic blood pressure per 10-mm Hg increments	1.10 (1.01-1.19)	1.06 (0.97-1.17)	1.07 (1.03-1.11)	1.06 (1.02-1.11)
Diabetes mellitus	1.98 (1.25-3.13)	1.80 (1.43-3.13)	1.47 (1.16-1.85)	1.40 (1.07-1.83)
Prior stroke or TIA	1.69 (1.06-2.71)	1.88 (1.09-3.26)	1.29 (1.02-1.63)	...
Prior CHF or MI	1.64 (1.37-1.97)	1.65 (1.34-2.04)
Smoking	1.73 (1.35-2.22)	1.64 (1.23-2.18)
Significant murmur	1.57 (1.24-1.98)	1.43 (1.10-1.86)
ECG LVH	1.18 (0.98-1.42)

Abbreviations: CHF, congestive heart failure; ECG LVH, electrocardiographic left ventricular hypertrophy; dilpses, predictors that were not retained in the stepwise models; MI, myocardial infarction; TIA, transient ischemic attack.
*Age and systolic blood pressure were forced into all models. Other variables entering the model at the 0.10 level of significance are included. Analyses exclude participants who had an event within 30 days of atrial fibrillation onset, and follow-up was censored after 10 years. The stroke outcome does not include TIA.

Date of download: 4/9/2016

Copyright © 2016 American Medical Association.
All rights reserved.

心房細動患者に糖尿病があれば脳卒中発症リスクは1.98倍と高くなる。
JAMA 2003; 290: 1049-1056

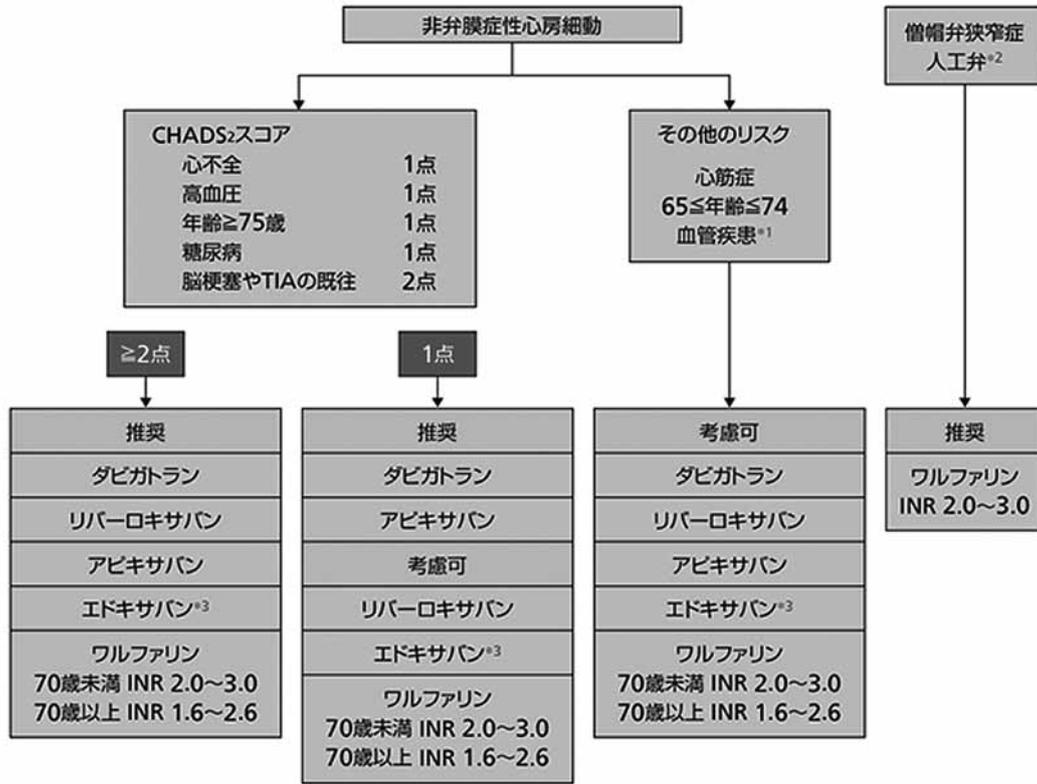
(表2) CHADS₂スコア

	危険因子		スコア
C	Congestive heart failure/LV dysfunction	心不全, 左室機能不全	1
H	Hypertension	高血圧	1
A	Age ≥ 75y	75歳以上	1
D	Diabetes mellitus	糖尿病	1
S ₂	Stroke/TIA	脳梗塞, TIAの既往	2
	合計		0~6

TIA：一過性脳虚血発作。
(Gage BF, et al. 2001¹³²) より)

日本循環器病学会 心房細動治療（薬物）ガイドライン 2013年改訂版： p22

(図2) 心房細動における抗血栓療法



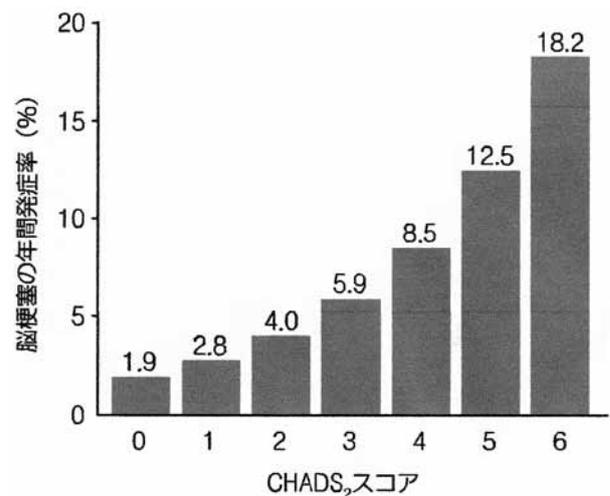
同等レベルの適応がある場合、新規経口抗凝固薬がワルファリンよりも望ましい。
 ※1：血管疾患とは心筋梗塞の既往、大動脈プラーク、および末梢動脈疾患などをさす。
 ※2：人工弁は機械弁、生体弁をともに含む。
 ※3：2013年12月の時点では保険適応未承認。
 循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2012年度合同研究班報告) 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2013年改訂版) http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf (2014年4月閲覧)

日本循環器病学会 心房細動治療(薬物)ガイドライン 2013年改訂版: p21

クの指標である CHADS₂スコアにも糖尿病はあげられております(表2)。循環器病学会の2013年のガイドラインでは CHADS₂スコアが1点でも、新規経口抗凝固薬のダビガトラン(商品名プラザキサ)、アピキサバン(商品名エリキュース)による治療が推奨されています(図2)。脳卒中治療ガイドライン2015でも同様に推奨されています。糖尿病患者に心房細動があれば、すでに DHADS₂スコアは1点です。更に心房細動は高齢者ほど新規発症が多いことが知られています。糖尿病で75歳以上の高齢者に、心房細動が発症すればそれだけで CHADS₂スコアは2点、脳梗塞再発率は1年間に4.0%程になります(図3)。CHADS₂スコアが大きくなるにつれ、脳梗塞の発症リスクも上昇します。

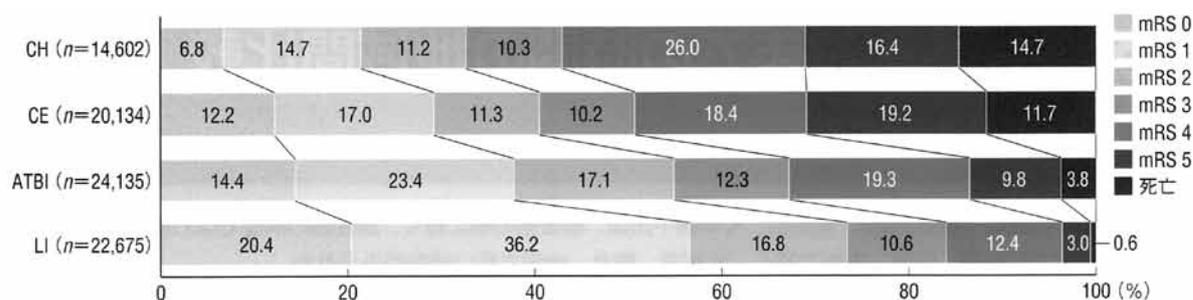
先年来、新規経口抗凝固薬(NOACまたは

(図3) CHADS₂スコアと脳梗塞発症率 (Gage BF, et al. 2001¹³²⁾より)



CHADS₂スコアが増加につれ脳梗塞の発症率も増加する。日本循環器病学会 心房細動治療(薬物)ガイドライン 2013年改訂版: p22

(図4) 脳卒中病型別の予後 (退院時の mRS)



p<0.001. Pearsonのχ²検定.

CH：脳出血、CE：心原性脳塞栓、ATBI：アテローム血栓性脳梗塞、LI：ラクナ梗塞

心原性脳塞栓は退院時の mRS が、他の病型に比較して悪い。

脳卒中データベース2015 p29

(表3) CHADS2スコア別のワルファリンによる脳卒中予防効果



From: Anticoagulation Therapy for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: How Well Do Randomized Trials Translate Into Clinical Practice?

JAMA. 2003;290(20):2685-2692. doi:10.1001/jama.290.20.2685

Table 3. Event Rates by Stroke Risk Factor, Baseline CHADS₂ Score, and Anticoagulation Status in 11 526 Adults With Atrial Fibrillation and No Contraindications to Warfarin Therapy at Baseline

Characteristics	Event Rate (per 100 Person-Years) (95% Confidence Interval)		Crude Rate Ratio (95% Confidence Interval)
	Taking Warfarin	Not Taking Warfarin	
Prior ischemic stroke	3.24 (2.39-4.41)	7.40 (5.24-10.43)	0.44 (0.28-0.69)
Diabetes mellitus	2.06 (1.55-2.73)	3.56 (2.77-4.58)	0.58 (0.40-0.84)
Hypertension	1.59 (1.32-1.91)	2.55 (2.18-2.98)	0.62 (0.49-0.79)
Congestive heart failure	1.22 (0.94-1.60)	3.54 (2.89-4.33)	0.35 (0.25-0.48)
Coronary heart disease	1.57 (1.22-2.02)	2.94 (2.40-3.61)	0.53 (0.39-0.74)
Age >75 y	1.43 (1.15-1.78)	3.22 (2.77-3.74)	0.45 (0.34-0.58)
None of the risk factors listed above	0.21 (0.07-0.65)	0.43 (0.24-0.79)	0.49 (0.14-1.74)
CHADS ₂ score (No. of patients)*			
0 (2557)	0.25 (0.11-0.55)	0.49 (0.30-0.78)	0.50 (0.20-1.28)
1 (3662)	0.72 (0.50-1.03)	1.52 (1.19-1.94)	0.47 (0.30-0.73)
2 (2955)	1.27 (0.94-1.72)	2.50 (1.98-3.15)	0.51 (0.35-0.75)
3 (1555)	2.20 (1.61-3.01)	5.27 (4.15-6.70)	0.42 (0.28-0.62)
4 (556)	2.35 (1.44-3.83)	6.02 (3.90-9.29)	0.39 (0.20-0.75)
5 or 6 (241)	4.60 (2.72-7.76)	6.88 (3.42-13.84)	0.67 (0.28-1.60)

*In the CHADS₂ scoring system, 2 points are given for prior thromboembolism, and 1 point each for congestive heart failure, diagnosed hypertension, age 75 years or older, and diabetes mellitus. Number of patients represent those with that baseline score.

Date of download: 4/9/2016

Copyright © 2016 American Medical Association.
All rights reserved.

JAMA 2003; 290: 2685-2692

CHADS2スコア 1点~4点までは有意差を持ってワルファリンが有効。5~6割の有効率。

DOAC) が4剤が発売されています。ダビガトラン、アピキサバン以外にも、リバーロキサバン(商品名イグザレルト)、エドキサバン(商品名リクシアナ)が発売されています。新規経口抗凝固薬はこれらの4剤が発売されています。講演会などでは、その4剤の使い分けについて、偉い先生方が講演されています。この4剤とワルファリンは、いずれも認可された薬剤です。私見ですが、「使い分け」などと考えずに、どれか1剤に慣れていただき、使用していただくのが一番と考えております。

弁膜症性心房細動患者は、抗凝固治療により、脳梗塞の発症を6割程度も抑制することが知られています。また心原性脳塞栓は脳梗塞のなかでも特に予後が悪いことが知られています(図4)。脳卒中はそのタイプにより退院時の予後は大きく異なります。退院時のmRSの0~1(日常生活に支障なし)は心原性脳塞栓19.2%、アテローム血栓性脳梗塞37.8%、ラクナ梗塞56.6%と明らかに心原性脳塞栓は予後良好例が少ないです。mRSの5~6(寝たきりまたは死亡)は心原性脳塞栓30.9%、アテローム血栓性脳梗塞13.6%、ラクナ梗塞3.6%と、明らかに心原性脳塞栓は予後不良例が多いです。

ご加療中の糖尿病患者さんで心房細動が指摘されたら、①抗凝固療法は6割も脳梗塞を抑制する、②心原性脳塞栓はひとたび発症すると予後不良である、以上の2点より、抗凝固療法を開始していただきたいと思えます。

先ほど申しましたが、CHADS2スコア毎のワルファリン治療での予防効果お示しします(表3)。さて、抗凝固療法で心配な点は出血性合併症です。抗凝固療法での出血リスクを、各種出血危険因子から予測するスコアとして、HAS-BLEDスコアが提唱されています(図5)。スコア毎の出血リスクを図に示します。CHADS2スコア、CHADS2スコアによる脳梗塞発症率、HAS-BLEDスコアによる重大な出血の発症率、などを評価してその上で、抗凝固

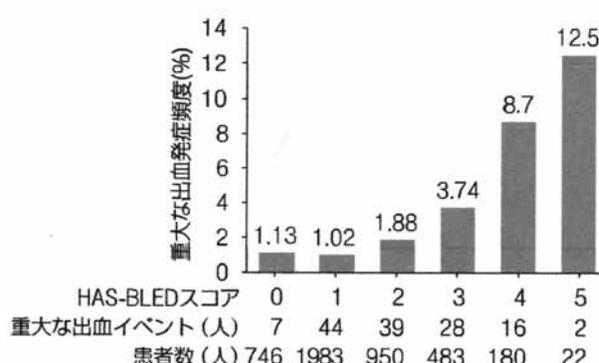
薬の開始・非開始をお決めいただきたいと思えます。

近年、80歳代後半や、90歳代の患者さんが受診されることが多くなっております。高齢者でフレイルという概念が近年提唱されています。心房細動患者に抗凝固治療を行うことは、エビデンスとして確立しており、また脳卒中治療ガイドライン2015でもグレードAとして推

(図5) HAS-BLEDスコアと重大な出血の発症率

頭文字	臨床像	ポイント
H	高血圧*1	1
A	腎機能障害、肝機能障害(各1点)*2	2
S	脳卒中	1
B	出血*3	1
L	不安定な国際標準比(INR)*4	1
E	高齢者(>65歳)	1
D	薬剤、アルコール(各1点)*5	2
	合計	9

- *1: 収縮期血圧>160mmHg.
- *2: 腎機能障害: 慢性透析や腎移植, 血清クレアチニン 200 μ mol/L (2.26mg/dL) 以上.
肝機能異常: 慢性肝障害(肝硬変など)または検査値異常(ビリルビン値>正常上限 \times 2倍, AST/ALT/ALP>正常上限 \times 3倍).
- *3: 出血歴, 出血傾向(出血素因, 貧血など).
- *4: INR不安定, 高値またはTTR(time in therapeutic range)<60%.
- *5: 抗血小板薬やNSAIDs併用, アルコール依存症.(Pisters R, et al. 2010¹⁷⁵⁾より)



HAS-BLEDスコアと重大な出血(抗凝固療法中)
(Lip GY, et al. 2011¹⁷⁶⁾より)

HAS-BLEDスコアは高血圧、脳卒中、高齢などCHADS2スコアとの共通点がある。つまり、心房細動患者でCHADS2スコアが高いと、HAS-BLEDスコアが高くなりやすい=出血性合併症を起こしやすい。
日本循環器病学会 心房細動治療(薬物)ガイドライン 2013年改訂版: p25

奨されています。しかし、投与の前に、この、よぼよぼのおじいちゃん・おばあちゃん100人に抗凝固療法行ったら、果たして有益か、出血性合併症の方が多いのではないかとお考えいただくのが大切です。その上で、治療が有効と判断されましたら、抗凝固療法を開始していただきたいと思います。治療が危険と判断されましたら、もちろん、抗凝固療法はお控えいただくべきです。実施基準があるわけではありません、先生方の「信念」になるかと思えます。

慣れていない治療を開始・継続するには困難を伴います。私は神経内科の医師ですので、

近年の多種類の糖尿病治療薬が発売され、糖尿病治療に暗いため、初期の治療開始がなかなか出来ず、当院内科（内分泌）の夏井部長（大学の同級生）にお願いしてしまいます。また、麻薬の調節、抗がん剤の治療も敷居が高いです。もし、抗凝固療法に習熟しておられないために、治療開始が困難なようでしたら、是非、神経内科や脳神経外科、循環器科の医師にご紹介いただけたらと存じます。

第1回は、ほとんど心原性脳梗塞のお話になってしまいました。次回も脳卒中の話の続きをさせていただく予定です。