

遺伝子解析研究についての説明

遺伝子とは

「遺伝」という言葉は、「親の体質が子に伝わること」を言います。ここで言う「体質」の中には、顔かたち、体つきのほか、性格や病気にかかりやすいことなども含まれます。ある人の身体的状態は、遺伝とともに、生まれ育った環境によって決まっていますが、遺伝は基本的な部分で人の身体や性格の形成に重要な役割を果たしています。人間の場合、3万数千個といわれる遺伝子が働いていますが、その本体は「DNA」という物質です。「DNA」は、A、T、G、Cという4つの印（塩基）の連続した鎖です。印は、一つの細胞の中で約30億個あり、その印がいくつかがつなまって遺伝子を司っています。このつながりが遺伝子です。

一つの細胞の中には3万数千個といわれる遺伝子が散らばって存在しています。この遺伝情報を総称して「ゲノム」という言葉で表現することもあります。人間の体は、60兆個の細胞から成り立っていますが、細胞の一つ一つに全ての遺伝子が含まれています。

遺伝子には二つの重要な働きがあります。一つは、遺伝子が精密な「人体の設計図」であるという点です。受精した一つの細胞は、分裂を繰り返しながら、一個一個の細胞が、「これは目の細胞」、「これは腸の細胞」と決まりながら、最終的には60兆個まで増えて人体を形作りますが、その設計図はすべて遺伝子に含まれています。第2の重要な役割は「種の保存」です。両親から子孫が生まれるのも、やはり遺伝子の働きです。人類の先祖ができてから現在まで「人間」という種が保存されてきたのは、遺伝子の働きによっています。

遺伝子と病気

ほとんどすべての病気は、その人の生まれながらの体質（遺伝素因）と病原体、生活習慣などの影響（環境因子）の両者が組み合わさって起こります。遺伝素因と環境因子のいずれか一方が病気の発症に強く影響しているものもあれば、ガンや動脈硬化などのように両者が複雑に絡み合って生じるものもあります。遺伝素因は遺伝子の違いに基づくものですが、遺伝子の違いがあればいつも病気になるわけではなく、環境因子との組み合わせが重要です。

(10) 遺伝子サンプル・血清(漿)、診療情報の保管と破棄

受診者の遺伝子サンプル、血清や診療情報は、研究計画書に明記され、倫理審査委員会の承認を得たうえで、インフォームド・コンセントの範囲内で、研究に使用します。将来の研究のための貴重な資源として、研究終了後も受診者の遺伝子サンプルと血清(漿)を保管させていただきます。将来、遺伝子サンプルと血清(漿)を研究に用いる場合は、改めてその研究計画書を倫理審査委員会において承認を受けた上で利用します。受診者の遺伝子サンプルが本研究計画を終了後、保管、破棄を希望されるか、そのどちらかを同意書に記入をお願いします。

(11) 血液サンプル提供の対価

血液サンプル提供に当たっての対価はないこと、また、本研究に必要な研究費はすべて、厚生労働科学研究費として使用されるが、研究結果によって、診療が必要になった場合、受診者の医療費負担が生じうることを告げる。

(12) 遺伝カウンセリングの実施

後体等提供者について遺伝カウンセリングが必要となる状況はほとんどないと考えられるが、倫理審査委員会がその必要性を指摘した場合、あるいは受診者の希望がある場合には、遺伝カウンセリングの体制が整備されており、対応可能であることを説明する。

日時 第二、第四金曜日 午後2時から4時
場所 普理棟別棟3階 治療相談室

(13) 遺伝子解析と併せて生活習慣アンケートを実施

遺伝子解析に同意いただけない場合には、生活習慣アンケートのみ実施することを説明する。

総括資料-2

(様式2)

国立循環器病センター倫理委員会審査判定通知書

平成15年 2月28日

(申請者)

病院長 友池 仁暢 殿

国立循環器病センター
倫理委員会委員長 武部 啓

受付番号 14-34

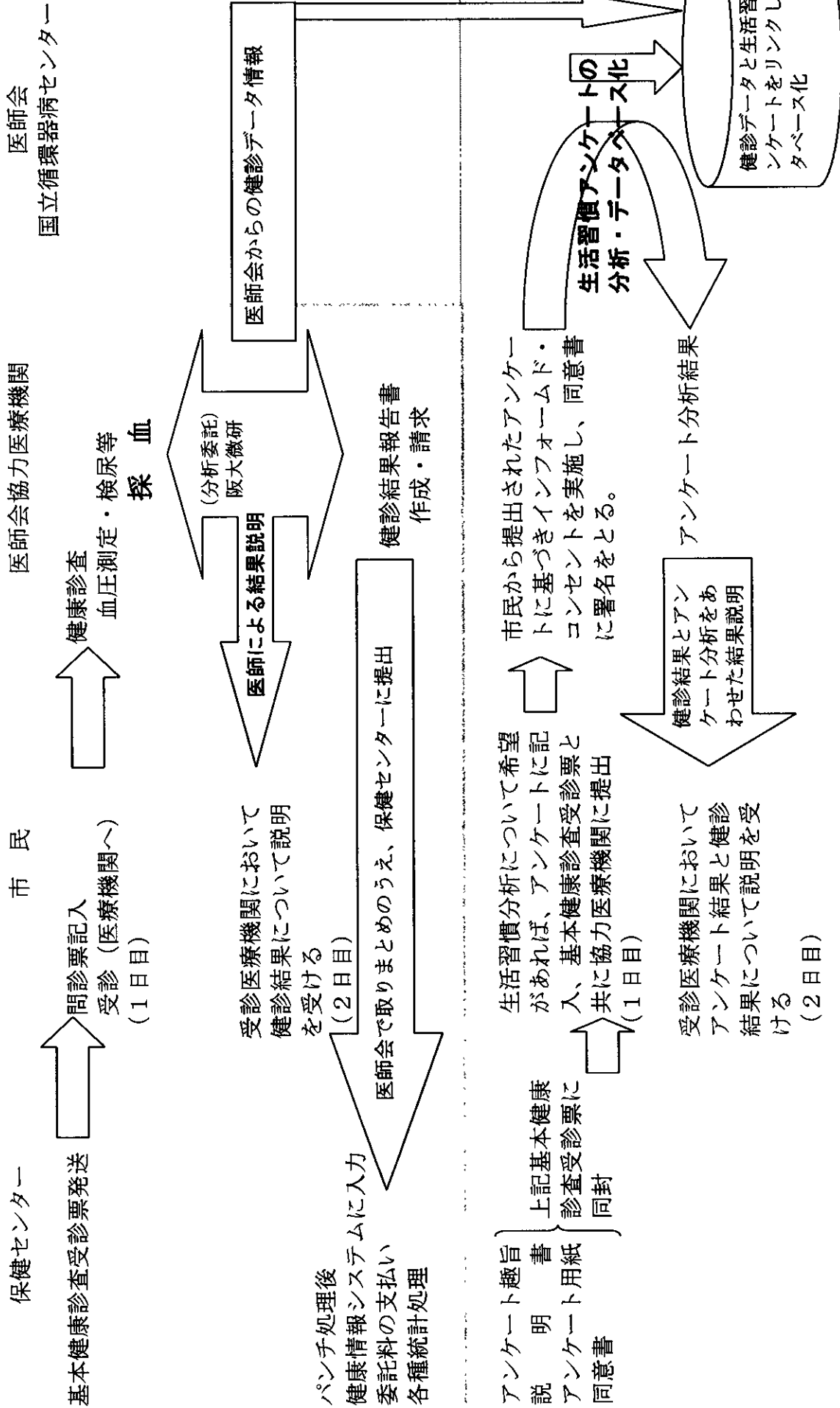
課題名 脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究

代表者名 病院長 友池 仁暢

上記課題を、平成15年2月17日の委員会で審議し、下記のとおり判定したので通知する。

記

判定	<input checked="" type="checkbox"/> 承認 <input type="checkbox"/> 条件付承認 <input type="checkbox"/> 不承認 <input type="checkbox"/> 非該当 <input type="checkbox"/> 継続審議
理由	(参考) ・当該研究目的以外に将来使用する事に関しては、連結不可能匿名化した上で保管すること。また、当該研究も集団的統計的なものであるため、連結不可能匿名化とすることが望ましい。 ・アンケート依頼用紙及び説明文書の表現『・・・遺伝子のお名前をお示しすることはできません。』を『脳血管障害・虚血性心疾患に関係する遺伝子を始め、遺伝子全般に渡り幅広く調べたいと考えています。』と改めること。 ・審査資料には患者説明用しかないため、健診者用のアンケート依頼用紙を作成すること。



- ・ 厚生科学研究に利用
- ・ 研究の発表
- ・ 地域予防の啓蒙・実践など

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

脳卒中と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化と分子疫学を
機軸とした発症機序の解明に関する研究

分担研究者 峰松 一夫 国立循環器病センター内科脳血管部門部長

研究協力者 大坪 亮一 国立循環器病センター内科脳血管部門部

研究要旨

脳卒中入院患者の実態調査を行った。国立循環器病センター内科脳血管部門Aに2002年に脳卒中
で入院した患者は459例（年齢68±13歳，男性73%）であった。うち，一過性脳虚血発作は11%，
脳梗塞は72%，脳出血は17%であった。脳卒中家族歴は16%，既往歴は36%に認められ，危険因子
は高血圧，喫煙，糖尿病，心房細動，高脂血症の順に高頻度であった。入院時脳卒中重症度，退院時
日常生活障害度についても検討した。本研究は，今後の前向き研究の策定に際しての重要な基礎デー
タとなると思われる。

A. 研究目的

健常者や他疾患患者と脳卒中患者との，生活
習慣や遺伝子多型に関する比較研究を効率的に
実施するためには，あらかじめ研究対象集団の
特性を十分に把握しておく必要がある。そこで
当科（国立循環器病センター内科脳血管部門A）
における急性期脳卒中入院患者の後ろ向き実態
調査を行った。

B. 研究方法

2002年に当科に入院した患者を対象とし，脳
卒中患者数，年齢，性，臨床病型に関する情報
を収集した。次に，発症3日以内に入院した患
者に限定して，脳卒中家族歴および既往歴，危
険因子，入院時脳卒中重症度，退院時日常生活
障害度について調査した。

（倫理面への配慮）

研究者が所属する医療機関内の当該疾病を有
する患者の診療録等診療情報を収集・集計し，
院内又は院外に結果を報告する行為に相当し，
問題はないものと判断した。

C. 研究成果

対象患者は725例であり，このうち脳卒中で

入院したものは459例（年齢68±13〔13-93〕
歳，男性73%）であった（図1）。6%が50歳
未満の若年者であった。臨床病型別頻度は，一
過性脳虚血発作11%，アテローム血栓性脳梗塞
20%，ラクナ梗塞14%，心原性脳塞栓症17%，
その他の脳梗塞21%，脳出血17%であった。
このうち，発症7日以内の入院は，61%であっ
た。

発症3日以内に入院した139例の検討では，
脳卒中家族歴のあるものは16%であり，再発例
は36%であった。危険因子では高血圧が78%，
喫煙57%，糖尿病29%，心房細動28%，高脂
血症27%であった。高血圧のみを危険因子に持
つ例の臨床病型は，アテローム血栓性脳梗塞
33%，ラクナ梗塞7%，心原性脳塞栓症7%，
その他の脳梗塞20%，脳出血33%と多彩であ
った。入院時NIH Stroke Scaleスコアは中央
値7（0-42），退院時modified Rankin Scale
スコアは中央値2（0-6）であった。いずれも，
脳出血，心原性脳塞栓症，アテローム血栓性脳
梗塞，ラクナ梗塞の順に高スコアであった（図
2）。

D. 考察

本研究により、年間 500 例弱の脳卒中症例が今後の前向き研究の対象となりうると考えられた。脳卒中では臨床病型ごとに原因や病態が異なるため、発症機序の解明には臨床病型別の検討が不可欠である。今回の検討からその頻度も明らかとなった。

脳卒中の危険因子として種々の生活習慣、疾病が報告されている。しかしながら、例えば最大の危険因子とされる高血圧一つとっても、極めて多彩な臨床病型を呈することが確認された。また発症年齢一つとっても 13 歳から 93 歳までと極めて広い年齢層にわたっていた。今後は危険因子の重症度、罹病期間、投薬内容など、さらにデータを収集し交絡因子を調整する必要がある。

E. 結論

本研究により、当科における脳卒中入院患者の実態が明らかとなった。これらは今後の前向き研究を実施する際の基礎データとして有用と思われた。

F. 健康危険情報：なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大坪亮一：出血性梗塞：頻度・重症度・血栓溶解療法と予後。脳卒中データバンク。小林祥泰（編）。中山書店。東京。pp38-39, 2003
- 2) Kimura K, Minematsu K, Wada K, Yonemura K, Nakajima M: Clinical characteristics in transient ischemic attack patients with atrial fibrillation. Intern Med 42: 255-258, 2003
- 3) 木村和美, 古賀政利, 松本省二, 井上剛, 峰松一夫：肺動静脈瘻による奇異性脳塞栓症の臨床的検討—注目すべき右左シャント性疾患—。臨床神経 42：849-854, 2002
- 4) Minematsu K: MR imaging in acute stroke. International Congress Series

1794: 1-6, 2003

- 5) 峰松一夫：脳梗塞，一過性脳虚血発作と心房細動。脳卒中データバンク。小林祥泰（編）。中山書店。東京。pp32-33, 2003
- 6) 峰松一夫，由谷親夫（編）：心原性脳塞栓症。医学書院，東京，2003

2. 学会発表

- 1) Otsubo R, Minematsu K, Kobayashi S: Hemorrhagic infarction and its predisposing factors in the Japanese Standard Stroke Registry (JSSR). The 26th International Congress of Internal Medicine, May 26th-30th, 2002, Kyoto, Japan
- 2) 大坪亮一, 峰松一夫, 小林祥泰, 脳卒中急性期患者データベースの構築に関する研究班：虚血性脳血管障害急性期患者における出血性梗塞とその関連因子—多施設共同研究—。第 43 回日本神経学会総会，2002 年 5 月 29-31 日，札幌
- 3) 峰松一夫：心原性脳塞栓症の診断と治療。第 28 回日本脳卒中学会，2003 年 3 月 13-14 日，東京
- 4) Minematsu K: Management of cardiogenic brain embolism: The current status in Japan. China-Japan Medical Conference 2002, November 3-6, 2002, Beijing, China
- 5) Nakajima M, Kimura K, Inoue T, Takada T, Minematsu K: The relationship between angiographic findings and National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score in hyperacute ischemic stroke patients. 28th International Stroke Conference, February 13-15, 2003, Phoenix, Arizona, USA
- 6) Minematsu K: MR imaging in acute stroke. International Symposium on

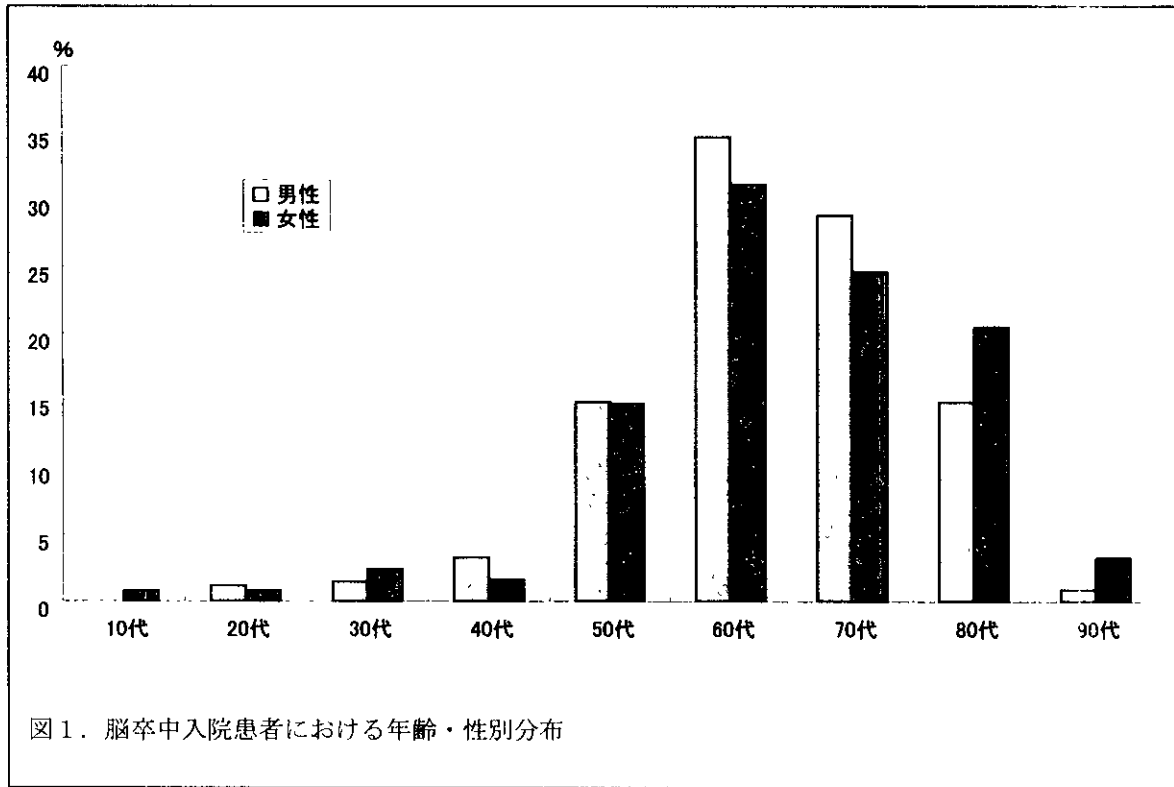


図1. 脳卒中入院患者における年齢・性別分布

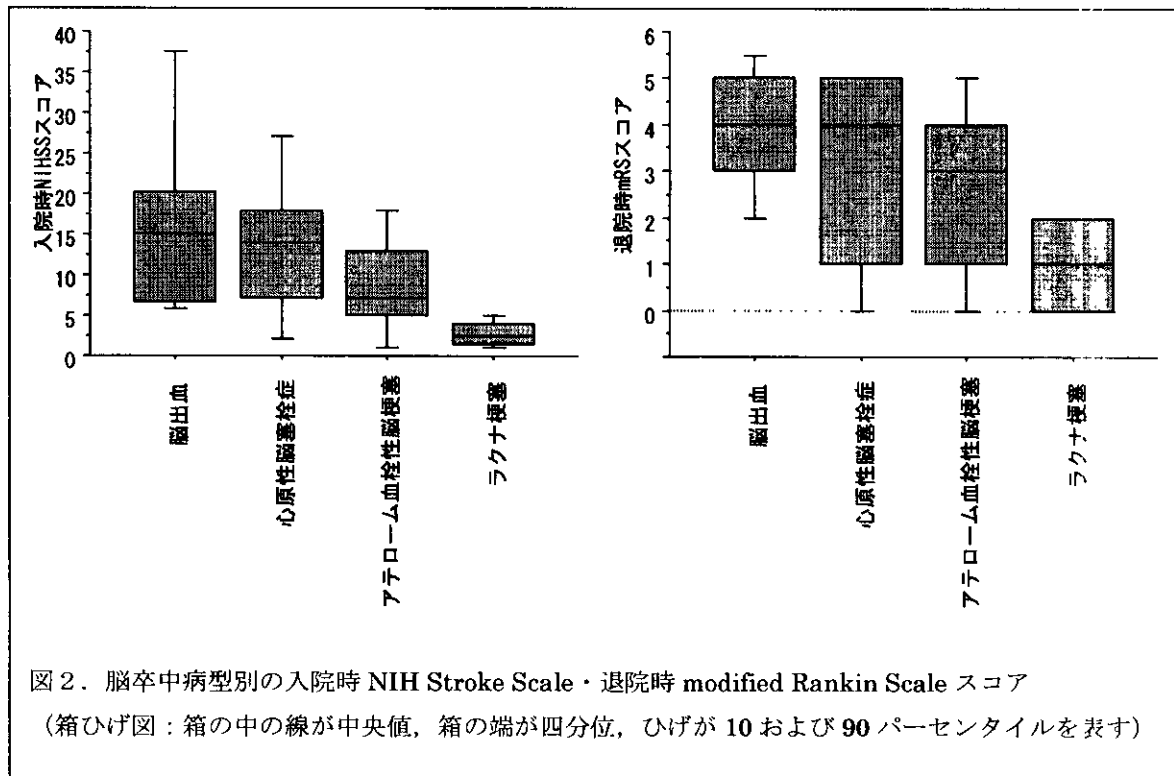


図2. 脳卒中病型別の入院時 NIH Stroke Scale・退院時 modified Rankin Scale スコア
(箱ひげ図：箱の中の線が中央値，箱の端が四分位，ひげが 10 および 90 パーセントイルを表す)

脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースのプラットフォーム化と分子疫学
を基軸とした発症機序の解明に関する研究

脳卒中発症に関与する臨床的要因の解明に関する研究
—独自のデータベースの項目吟味と利便性の検討—

分担研究者 成富 博章 国立循環器病センター
研究協力者 宮下 光太郎 国立循環器病センター

研究要旨

我が国の循環器疾患において占める割合が最も大きい脳卒中の発症機序を解明し予防と治療法を確立するために、急性期入院患者についてデータベースを構築することはきわめて重要である。すでに我々が独自に作成し用いている入院患者用のデータベースの項目を吟味し、そのデータベースに基づいて 2001 年中に入院した急性期脳梗塞患者の解析を行った。危険因子や生活習慣については有無のみしかわからず、内容（罹病期間、障害の程度、喫煙、飲酒であれば 1 日摂取量など）を充実させるべく補足ないし改定する必要があると思われる。このデータベースによれば、脳梗塞の病型ではアテローム血栓性梗塞（ATBI）が最も多く、心原性脳塞栓症（CE）、ラクナ（LI）の順であり、高血圧、糖尿病、高脂血症、心房細動の 4 大危険因子の関与では、高血圧がどの病型でも多く、ことに ATBI、LI では頻度が高く、しかも ATBI では複数の危険因子の関与が推察されること、一方、CE では心房細動の頻度が他の病型に比して高いこと、重症度では CE が最も重症であり、ATBI、LI の順であること、入院時の重症度が高いと退院時の機能が不良であること、簡略にはあるが知能障害や抑うつ状態の有無も容易に評価できることが確かめられた。以上より、我々の用いているデータベースは改善の余地はあるものの利用するに足るものであることが確かめられた。

A. 研究目的

循環器疾患に占める脳卒中の割合は、欧米諸国においては虚血性心疾患と同等ないしそれをやや下回る頻度であるのに対し、本邦ではその 2～3 倍ととりわけ多いことは周知の事実である。一方、脳卒中にしろ虚血性心疾患にしろその要因となるものは、動脈硬化の原因となる高血圧、糖尿病、高脂血症などの危険因子、および喫煙、過度などの問題のあるライフスタイルなどであり、総論的には本邦においても欧米諸国においても大きな差異はないと考えられている。本研究では、臨床的解析によって欧米諸国との差異を明らかにするための、危険因子、ライフスタイルなどのデータベースを当面は脳卒中のため入院患者について構築することを目的とする。将来的には、

それらの患者の遺伝学的背景を加味して詳細な検討を行う予定である。

B. 研究方法

すでに当科では入院患者のチェックリストを作成し、臨床研究に役立てている。そのチェックリストを紹介するとともに、それに基づいた短年の急性期脳梗塞患者のまとめを示す。そのうえで、今後 prospective な研究を進めるためのデータベースとして改良すべき点や追加すべき項目を検討する。なお、統計解析には Windows 版 StatView Version5.0 を用いた。

（倫理面への配慮）

今回のデータベース内に患者の氏名と ID の記入欄はあるが、それ以外には個人情報として直接に本人を特定し得る事項はなく、また、氏名と ID を解析に加えることはしないので、倫理的側

面での問題はないと考えられる。

C. 研究結果

当科に入院した患者のすべてについて、ファイルメーカーに基づくデータベース(表1)を作成している。患者の基本情報の中では、発症後入院までの経過時間を記載することが当院のような救急病院ではきわめて重要である。主診断の脳梗塞、脳出血の項目は NINDS の診断分類 (Stroke 1990;21:673-676) に準拠している。脳梗塞については、最近、診断精度の向上によって増加しつつある脳動脈解離による脳梗塞が項目として見られず、当面は、脳動脈解離による脳梗塞はその他の脳梗塞と分類し、その他病名欄 に具体的に付記する方式をとっている。他にも、大動脈原性脳梗塞や奇異性脳塞栓症など重要な病型が項目としてない不備は無視できず、10年以上を経たこの分類基準を見直すべき時期にきていると痛感する。合併症は有無しか記載できない。本研究の目的を考慮すると、ことに高血圧、糖尿病、高脂血症に関しては、罹病期間や臓器障害、内服状況などを詳細に記録する必要があると考えられる。喫煙歴、飲酒歴は入院時点での有り、なしおよび過去(入院時には中止)のみで、具体的な数量の記録はない。この点はカルテを閲覧して追加記録しなければならぬ。今後はこの点の改善を図りリストに数量がわかるような記入欄を設けていきたい。既往CVD、今回の主病巣、今回責任血管、血管病変存在、画像検査はこのままで良いと思われる。機能評価では、NIHSS (Stroke 1994;25:2220-2226) に準拠した stroke scale を(Ⅱ)急性期(発症1ヶ月以内)入院の脳卒中患者について全員経時的に記録する。日本脳卒中学会が中心となって作成した Japan stroke scale(脳卒中 1997;19:1-5)もスタンダードなスケールのためあわせて記載したいと考え、最近考案された NIHSS と JSS を合わせた combined scale を当院脳内科では用いるようにしている。Barthel Index (Maryland State Med J 1965;April:61-65) は日常生活全般にわたる機能評価尺度で介護者が評価しやすいように工夫されており、当科では退院時ないし入院30日後に必ず記載している。また、介助の必要性を目安とした簡便な ADL 評価

スケールとして modified Rankin scale(Stroke 1988;19:604-607)についても当科では退院時ないし入院30日後に必ず記載している。さらに、入院患者の知的機能評価のため Minimental State Examination(MMSE) (J Psychiat Res 1975;12:189-198)、うつ状態評価のため Zung's self rating depression scale(SDS)(Arch Gen Psychiat 1965;12:63-70)も実施可能な限り主治医が評価するよう義務付けている。

次にこのデータベースを活用して2001年中に入院した発症3週間以内の脳梗塞患者連続例の解析結果を示す。合計171例(男性114例、女性57例)、年齢69.1±12.5歳(26~95歳)。病型の内訳は、アテローム血栓性脳梗塞(ATBI)が最も多く、ついで心原性脳塞栓症(CE)、ラクナ梗塞(LI)、脳動脈解離であった(図1)。その他の脳梗塞には、片頭痛にともなう脳梗塞や血小板減少症、卵巣腫瘍、DICなどの症例が含まれていた。次に危険因子としては、高血圧(HT)、糖尿病(DM)、高脂血症(HL)、心房細動(aF)が上位4大因子であり、それらの、脳梗塞各病型において占める割合は、HT、DM、HLに関してはATBIで最も高く、ついでLIであり、CEではaFの占める割合が他の病型に比して顕著に大きかった($p<0.01$) (図2、表2)。さらに、HT、DM、HLの3つの危険因子を複数有する頻度に関して検討すると、ATBIでは複数の危険因子が関与している割合が他の病型に比して有意に高い($p<0.05$)ことが示された(図3、表3)。なお、喫煙については、現在もしくは過去に喫煙歴のある頻度が、全例中47%(81/171)、各病型別では、ATBI 58%(37/54)、CE 33%(19/57)、LI 62%(13/21)であり、ATBIとLIで多い傾向にあった。飲酒については量や期間が重要でありその点の詳細は調べ得なかったため解析しなかった。

入院時の重症度(NIHSSによる評価)ではCEで最も重症であり、ついでATBI、LIであった(図4)。退院時の機能障害(mRSによる評価)は、入院時の重症度とよく相関し(図5)、CEで最も障害が大きく、ついでATBI、LIであった(図6)。入院までの期間については、CEで平均2日と最も早く、ATBI、LIでは大きな差はみられなかった(図7)。

知的機能の点（MMSE による評価）からは、LI で最も良好であり、CE、ATBI では同程度に知的機能障害がみられた（ $p < 0.01$ ）（図 8）。うつ状態の点（SDS による評価）では、各病型間で明らかな差は見られなかった（図 9）。なお、MMSE と SDS については、失語や意識障害遷延、患者の非協力等によって実施し得なかった例を除いた検討である。

D. 考察

当科で用いられている独自のデータベースを提示し、その中の各項目の検討を行った。比較的詳細な検討にも耐え得るように作成されたものとの認識であったが、本班研究の目的を考慮すると、合併症の項目では、3 大危険因子については有無のみでなく、進行度や臓器障害の程度まで含めた記載が望ましいと思われた。また、喫煙、飲酒についても有無と過去の履歴のみでなく、量と期間についても検討すべきと思われた。一方、既往の CVD や今回の主病巣、責任血管、血管病変の存在の項目はきわめて充実しており臨床症候学的検討には十分耐え得ると思われた。

機能評価についても比較的充実していると考えられるが、NIHSS のみよりは JSS をも含めた combined scale がより望ましいと思われた。知的機能や情緒面の評価は簡易スケールのみであるが、国際的に用いられる評価尺度が採用され多数例を扱うには適すると思われた。しかし、詳細な認知機能や情意面の評価を行うためには、WAIS (Wechsler Adult Intelligence Scale) や Wechsler memory scale、ADAS (Alzheimer's Disease Assessment Scale)、かなひろい試験、Hamilton 抑うつ評価尺度などによる詳細な検討を要すると考えられる。

また、2001 年のみであるが発症 3 週間以内の急性期脳梗塞連続入院例について、われわれのデータベースを用いた解析を行ったが、病型分類において、ATBI が最も多く、ついで CE であり、LI が予想以上に少ないことが示された。その他の病型も少なからず存在し（10%）、これに脳動脈解離による脳梗塞も含めると LI をはるかに超える結果となり、また、大動脈原性脳梗塞や奇異性脳塞栓症などもその他の病型に入れざるを得ず、

NINDS による分類の不備が示唆された。

危険因子の有無に基づく検討では、高血圧が全ての病型を通じて最も多くきわめて重要な危険因子であることが再認識された。なお CE では予想通り af の頻度が極めて高く、CE 発症に強く関連することが示唆された。なお、HT、DM、HL の 3 大危険因子を複数有するのは ATBI で最も多く（45/64、70%）、本病型が動脈硬化を基盤として生じることを示す重要な所見と思われた。ただ、臓器障害の程度や内服薬の有無と種類などの検討は今回行っておらず、今後詳細な解析を試みたいと考えている。

入院時重症度（NIHSS）と退院時機能予後（mRS）はきわめて強く関連し、CE で最も重症であり、ATBI、LI の順であった。この結果は周知のことでありここで敢えて論評する意義はないと思われるが、我々の用いているデータベースが整合性を持ったものであり利用するに足るものであることを裏付ける傍証を与えていると考えたい。なお、退院時機能の指標として Barthel Index を用いての検討も行い、入院時重症度（NIHSS）との明瞭な相関を同様に得ているが、内容が重複するため割愛する。

知的機能（MMSE）では、LI で最も良好で、CE、ATBI ではやや低下を認めたが、臨床的な重症度を反映した結果と考えられた。失語などによって施行できない例が、CE、ATBI では LI より明らかに多く存在するため、実際の差異はさらに大きいと思われる。うつ評価（SDS）については、3 病型間で差異は見られなかったが、実施できた例数が MMSE よりさらに少ないため正確さを欠いており今後症例を蓄積して再検討したい。

以上、我々のデータベースに基づく解析でも脳梗塞の病型ごとの特徴を解析する上である程度有用であることが示された。しかし、本班研究が目標とするより詳細なデータベースの構築という観点からは、危険因子や喫煙、飲酒などの生活習慣に関する事項については質的により詳細は点を記載すべく改定の余地があると推察された。

E. 結論

我々が既に日常臨床の場で用いている脳卒中入院患者に関するデータベースを示し、取り上げ

ている項目を吟味した。病巣や病変部位、重症度や退院時機能評価などは満足できる内容であるが、危険因子や生活習慣に関する項目は不十分な点があると思われた。また、このデータベースに基づく2001年の急性期脳梗塞入院患者の統計的解析を行い、不備な点はあるが改良の余地はあるものの、このデータベースが利用するに足るものであることは示されたと考える。

F. 健康危険情報

特に無い。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hiroki M, Miyashita K: Linear hyperintensity objects on magnetic resonance imaging related to hypertension. *Cerebrovas Dis* 11:164-168, 2001
- 2) Isa K, Miyashita K, Yanagimoto S, Nagatsuka K, Naritomi H: Homonymous defects of macular vision in ischemic stroke. *Eur Neurol* 46:126-130, 2001
- 3) Naritomi H, Nagatsuka K, Miyashita K, Moriwaki H, Oe H, Yamawaki T: Effects of hyperthermia and hypothermia on ischemic vascular damages. In *Ischemic Blood Flow in the Brain 6*, Eds by Fukuuti Y, Tomita M, Koto A, Springer-Verlag, Tokyo, 2001, pp448-454.
- 4) Naritomi H, Nagatsuka K, Miyashita K, Oe H, Moriwaki H, He Z, Yamawaki T: The importance of thermal changes in the pathophysiology of stroke: Post-stroke fever and hypothermia therapy. In *Strategic Medical Science Against Brain Attack*, Ed by Kikuchi H, Springer-Verlag, Tokyo, 2002, pp171-185.
- 5) Hiroki M, Miyashita K, Oda M: Tortuosity of the white matter medullary arterioles is related to the severity of hypertension. *Cerebrovas Dis* 13:242-250, 2002
- 6) Otsuki M, Soma Y, Arihiro S, Watanabe Y, Moriwaki H, Naritomi H: Dystypia: Isolated typing impairment without aphasia, apraxia or visuospatial impairment. *Eur Neurol* 47:136-140, 2002
- 7) Oe H, Kandori A, Yamada N, Miyashita K, Tsukada K, Naritomi H: Intehemispheric connection of auditory neural pathways assessed by auditory-evoked magnetic fields in patients with temporal lobe infarction. *Neurosci Res* 44:483-488, 2002
- 8) Suzuki Y, Miyashita K, Watanabe Y, Hiroaki N: Isolated facial paresis due to a centrum ovale infarction. *Cerebrovas Dis* 13:144-145, 2002
- 9) Oomura M, Yamawaki T, Miyashita K, Yamagami H, Naritomi H: Disappearance of migraine attacks during long-lasting postdural puncture headache: A case report. *Headache* 42:356-358, 2002
- 10) 永金義成、成富博章：脳卒中急性期の最新診療・急性期の治療が予後を左右する。 *Mebio* 3:83-88, 2001
- 11) 成富博章：超急性期の脳梗塞に対して rt-PA による血栓溶解療法は有効か。 *EBMジャーナル* 2:482-486, 2001
- 12) 成富博章：脳卒中後鬱状態。 *循環器病研究の進歩* 41:13-20, 2001
- 13) 宮下光太郎：SPM 解析のための脳機能と局所解剖。 *核医学* 38:301-307, 2001
- 14) 神本有美、宮下光太郎、成富博章：高血圧、脳卒中、心疾患。日常診療に役立つストレス・ケア入門、坪井康次編、永井書店、大阪、2001、pp27-34.
- 15) 成富博章：超急性期の治療 *内科* 89 : 624-631, 2002
- 16) 宮下光太郎、成富博章：脳卒中と胃粘膜病変の関係と対策。 *新薬と治療* 52(4) 13-14, 2002
- 17) 宮下光太郎、成富博章：脳低体温療法の分子作用メカニズムと治療への展望 *現代医療* 34:148-153, 2002

2. 学会発表

- 1) Naritomi H: Effect of aging on hypothermic neuroprotection. Invited Lecture, Summer School of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism and Joint

厚生労働省科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床事業）
分担研究報告書

International Symposium on “Molecular Mechanism and Epochal Therapeutics for Ischemic Stroke and Dementia”, Okayama, Japan, 2002

2) Naritomi H, Uno H, Oomura M, Nagano K, Kajimoto K, Yamawaki T: Ischemic lesions on diffusion-weighted MR images following TIA may result from small cardiogenic embolism. The 27th International Stroke Conference, San Antonio, USA, 2002

3) Otsuki M, Fukunaga M, Someya Y, Miyashita K, Naritomi H, Hattori N, Inoue N, Sawada T: Functional MRI of linguistic working memory: Difference between numbers and the Japanese syllabary. The 8th International Conference on Functional Mapping of Human Brain, Sendai, Japan, 2002.

4) Kajimoto K, Moriwaki H, Yamada N, Hayashida K, Kobayashi J, Miyashita K, Naritomi H: Cerebral hemodynamic evaluation using perfusion weighted MR imaging: Comparison with PET values in chronic occlusive carotid disease. The 27th International Stroke Conference, San Antonio, USA, 2002

5) Oe H, Kandori A, Murkami M, Miyashita K, Tsukada K, Naritomi H: Specific evaluating method and therapeutic approach for chronic dizzy sensation. The 13th International Conference on Biomagnetism, Jena, Germany, 2002

6) Yamada K, Yamawaki T, Moriwaki H, Miyashita K, Nagatsuka K, Naritomi H: Cervicocerebral arterial dissection with ischemic onset preferably affects the posterior circulation in Japanese patients. The 1st Japanese-Korean Joint Stroke Conference, Seoul, Korea, 2002

7) Kobayashi J, Moriwaki H, Miyashita K, Naritomi H: Hemiparesis ipsilateral to lateral medullary infarction. The 1st Japanese-Korean Joint Stroke Conference, Seoul, Korea, 2002

H. 知的財産権の出願・登録状況
特に無い。

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）
 分担研究報告書

表 1

脳内科東G退院時データベース

ID	生年月日	性別	○男 ○女	入院病棟
シメイ	(年齢 才)	主治医		
入院日	発症後48時間 以内の場合	stroke 回数	○初発 ○2回目 ○3回目以上	↑ 入院した病棟
退院日	発症後 時間			
発症日	<input type="checkbox"/> 発症日不明			
今回の 主診断	<input type="checkbox"/> 脳梗塞	<input type="checkbox"/> アテローム血栓性 <input type="checkbox"/> 心原性脳塞栓 <input type="checkbox"/> ラクナ <input type="checkbox"/> その他の脳梗塞 <input type="checkbox"/> 分類不能		
	<input type="checkbox"/> 脳出血	<input type="checkbox"/> 高血圧性 <input type="checkbox"/> SAH <input type="checkbox"/> AVM <input type="checkbox"/> 皮質下出血 <input type="checkbox"/> その他の脳出血 <input type="checkbox"/> 分類不能		
	<input type="checkbox"/> other CVD	<input type="checkbox"/> 無症候性脳梗塞 <input type="checkbox"/> 脳動脈狭窄・閉塞 <input type="checkbox"/> 未破裂脳動脈瘤 <input type="checkbox"/> 血管性Parkinsonism <input type="checkbox"/> TIA <input type="checkbox"/> 奇異性脳塞栓症 <input type="checkbox"/> 脳血管性痴呆 <input type="checkbox"/> その他CVD		
	<input type="checkbox"/> 神経疾患	<input type="checkbox"/> 脳髄膜炎 <input type="checkbox"/> 失神発作 <input type="checkbox"/> アルツハイマー病 <input type="checkbox"/> 末梢性眩暈症 <input type="checkbox"/> その他の神経疾患 <input type="checkbox"/> 脳腫瘍 <input type="checkbox"/> てんかん <input type="checkbox"/> 正常圧水頭症 <input type="checkbox"/> 末梢神経障害		
<input type="checkbox"/> 不明	その他病名			
<input type="checkbox"/> その他...				
注：大動脈原性脳梗塞，奇異性脳塞栓はその他の脳梗塞にチェック				
合併症	<input type="checkbox"/> 高血圧 <input type="checkbox"/> 高脂血症 <input type="checkbox"/> 弁膜症 <input type="checkbox"/> ペースメーカ <input type="checkbox"/> PFO/DVT <input type="checkbox"/> その他の合併症 <input type="checkbox"/> 糖尿病 <input type="checkbox"/> 虚血性心疾患 <input type="checkbox"/> 弁置換術後 <input type="checkbox"/> その他不整脈 <input type="checkbox"/> Aortitis <input type="checkbox"/> 耐糖能異常 <input type="checkbox"/> ASO <input type="checkbox"/> Af <input type="checkbox"/> 心筋症 <input type="checkbox"/> 凝固異常			
喫煙歴	○有り ○なし ○過去 ○不明			
飲酒歴	○有り ○なし ○過去 ○不明			
既往 CVD	<input type="checkbox"/> アテローム血栓性脳梗塞 <input type="checkbox"/> ラクナ梗塞 <input type="checkbox"/> TIA <input type="checkbox"/> 脳動脈狭窄・閉塞 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 心原性脳塞栓 <input type="checkbox"/> その他の脳梗塞 <input type="checkbox"/> 無症候性脳梗塞 <input type="checkbox"/> 脳出血 <input type="checkbox"/> その他...			
今回の 主病巣	<input type="checkbox"/> 右前頭葉 <input type="checkbox"/> 右後頭葉 <input type="checkbox"/> 右視床 <input type="checkbox"/> 右被殻 <input type="checkbox"/> 右放線冠 <input type="checkbox"/> 右小脳 <input type="checkbox"/> 右延髄 <input type="checkbox"/> その他 <input type="checkbox"/> 左前頭葉 <input type="checkbox"/> 左後頭葉 <input type="checkbox"/> 左視床 <input type="checkbox"/> 左被殻 <input type="checkbox"/> 左放線冠 <input type="checkbox"/> 左小脳 <input type="checkbox"/> 左延髄 <input type="checkbox"/> 右側頭葉 <input type="checkbox"/> 右頭頂葉 <input type="checkbox"/> 右内包 <input type="checkbox"/> 右基底核 <input type="checkbox"/> 右中脳 <input type="checkbox"/> 右橋 <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> 左側頭葉 <input type="checkbox"/> 左頭頂葉 <input type="checkbox"/> 左内包 <input type="checkbox"/> 左基底核 <input type="checkbox"/> 左中脳 <input type="checkbox"/> 左橋 <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> 広範囲 <input type="checkbox"/> 境界域 <input type="checkbox"/> 皮質 <input type="checkbox"/> 皮質下 <input type="checkbox"/> 穿通枝領域			
今回 責任 血管	<input type="checkbox"/> RICA (T, B, P, S) <input type="checkbox"/> RACA (T, B, P, S) <input type="checkbox"/> RMCA (T, B, P, S) <input type="checkbox"/> RVA (T, B, P, S) <input type="checkbox"/> RPCA (T, B, P, S) <input type="checkbox"/> BA (T, B, P, S) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> LICA (T, B, P, S) <input type="checkbox"/> LACA (T, B, P, S) <input type="checkbox"/> LMCA (T, B, P, S) <input type="checkbox"/> LVA (T, B, P, S) <input type="checkbox"/> LPCA (T, B, P, S) <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> その他			
(T, 本幹, B, 分枝, P, 穿通枝, S, 疑い)				
血管 病変 存在	<input type="checkbox"/> RICA (O, H, L, I, R, B) <input type="checkbox"/> RACA (O, H, L, I, R, B) <input type="checkbox"/> RMCA (O, H, L, I, R, B) <input type="checkbox"/> RVA (O, H, L, I, R, B) <input type="checkbox"/> RPCA (O, H, L, I, R, B) <input type="checkbox"/> BA (O, H, L, I, R, B) <input type="checkbox"/> なし <input type="checkbox"/> LICA (O, H, L, I, R, B) <input type="checkbox"/> LACA (O, H, L, I, R, B) <input type="checkbox"/> LMCA (O, H, L, I, R, B) <input type="checkbox"/> LVA (O, H, L, I, R, B) <input type="checkbox"/> LPCA (O, H, L, I, R, B) <input type="checkbox"/> 不明 <input type="checkbox"/> その他			
(O, 閉塞, H; 70%以上狭窄, L; 70%未満狭窄, I; 壁不整, R; 再開通, B; 分枝閉塞)				
検査	<input type="checkbox"/> Angio <input type="checkbox"/> MRI <input type="checkbox"/> MRA <input type="checkbox"/> helical CT <input type="checkbox"/> PET <input type="checkbox"/> SPECT <input type="checkbox"/> TEE			
機能 評価	NIHSS 入院時 3日後 7日後 30日後 MMSE <input type="text"/> Barthel Index 30日後 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> SDS <input type="text"/> 退院時 <input type="text"/>			
ADL (modified Rankin Scale)	30日後 ○0 ○I ○II ○III ○IV ○V 退院時 ○0 ○I ○II ○III ○IV ○V			
転帰	<input type="checkbox"/> 自宅 <input type="checkbox"/> 他科転科 <input type="checkbox"/> 転院 <input type="checkbox"/> CVD死 <input type="checkbox"/> 脳外転科 <input type="checkbox"/> 合併症死			
外来通院	<input type="checkbox"/> NCVC <input type="checkbox"/> 他院			
メモ				報告 <input type="checkbox"/> 剖検有り <input type="checkbox"/> 症例検討 <input type="checkbox"/> 論文

図 1

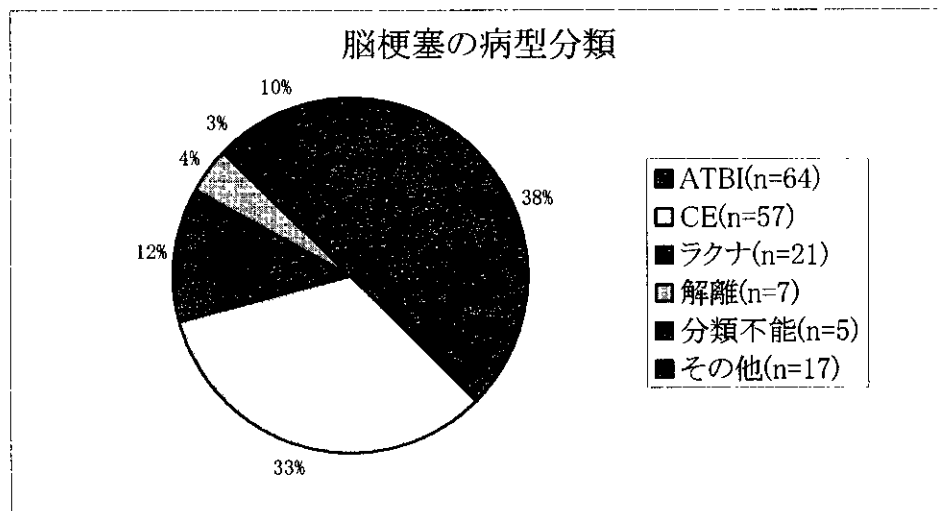


図 2

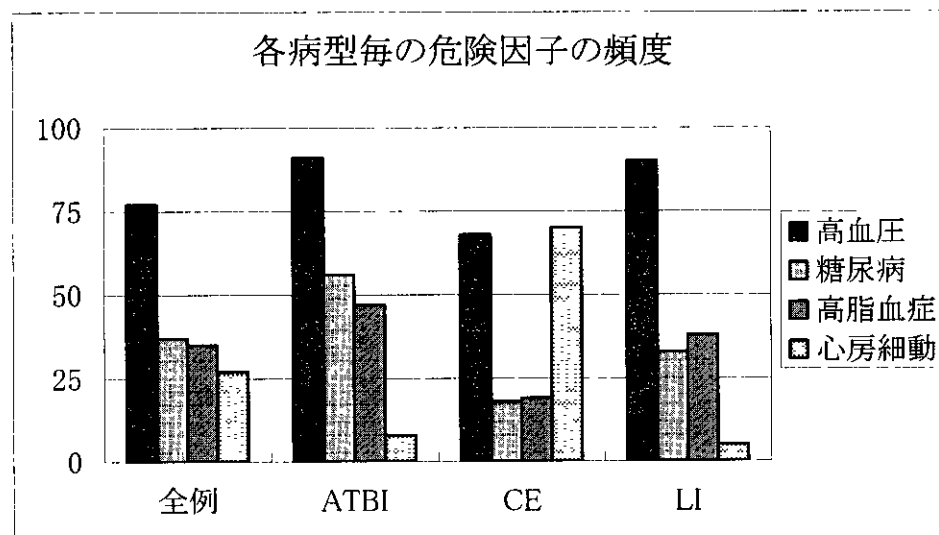


表 2

危険因子	全体	ATBI	CE	LI
高血圧	131 (77%)	58 (91%)	39 (68%)	19 (90%)
糖尿病	63 (37%)	36 (56%)	10 (18%)	7 (33%)
高脂血症	60 (35%)	30 (47%)	11 (19%)	8 (38%)
心房細動	46 (27%)	5 (8%)	40 (70%)	1 (5%)

図 3

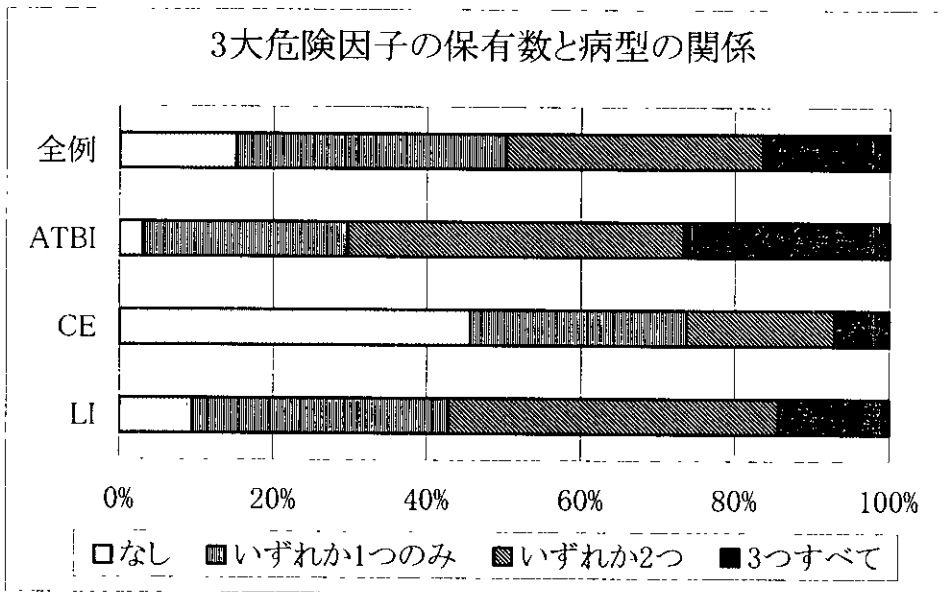


表 3

危険因子	全例	ATBI	CE	LI
HT, DM, HL 全て なし	26(15%)	2(3%)	26(46%)	2(10%)
HT, DM, HL のい ずれか1つ	60(35%)	17(27%)	16(28%)	7(33%)
HT, DM, HL のい ずれか2つ	57(33%)	28(44%)	11(19%)	9(43%)
HT, DM, HL 全て	28(16%)	17(27%)	4(7%)	3(14%)

図 4

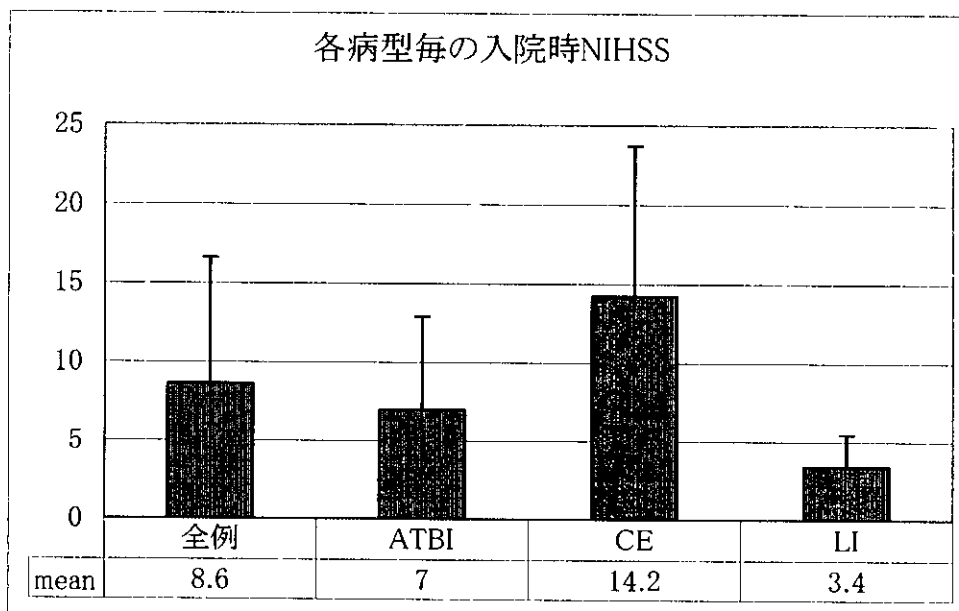


図 5

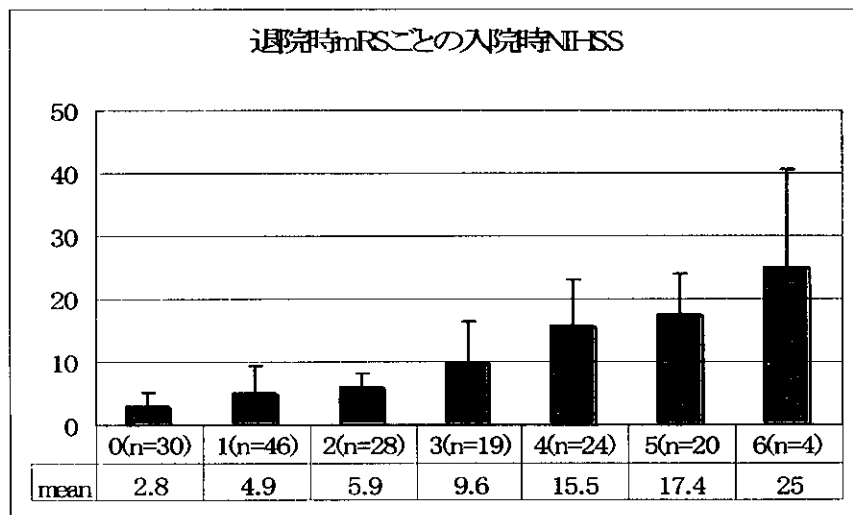


図 6

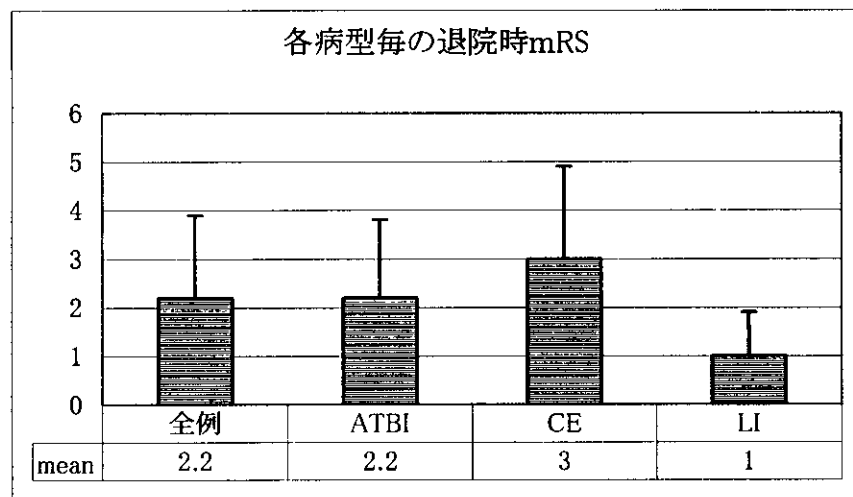


図 7

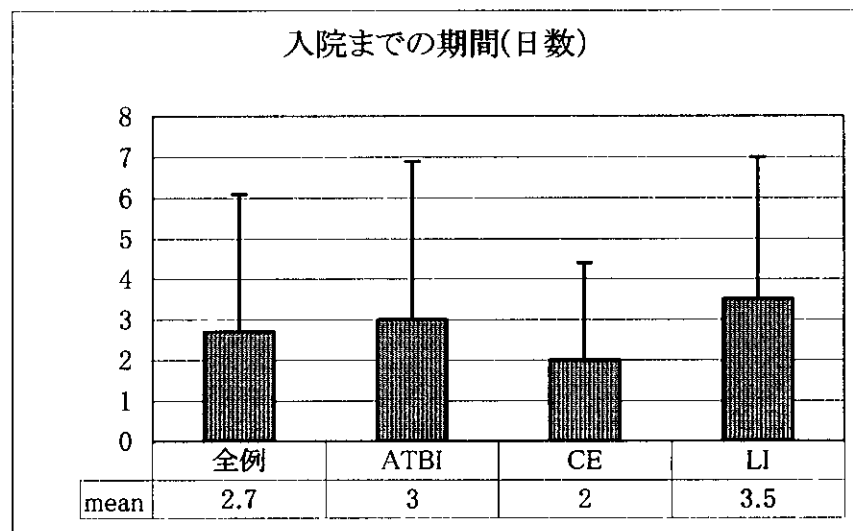


図8

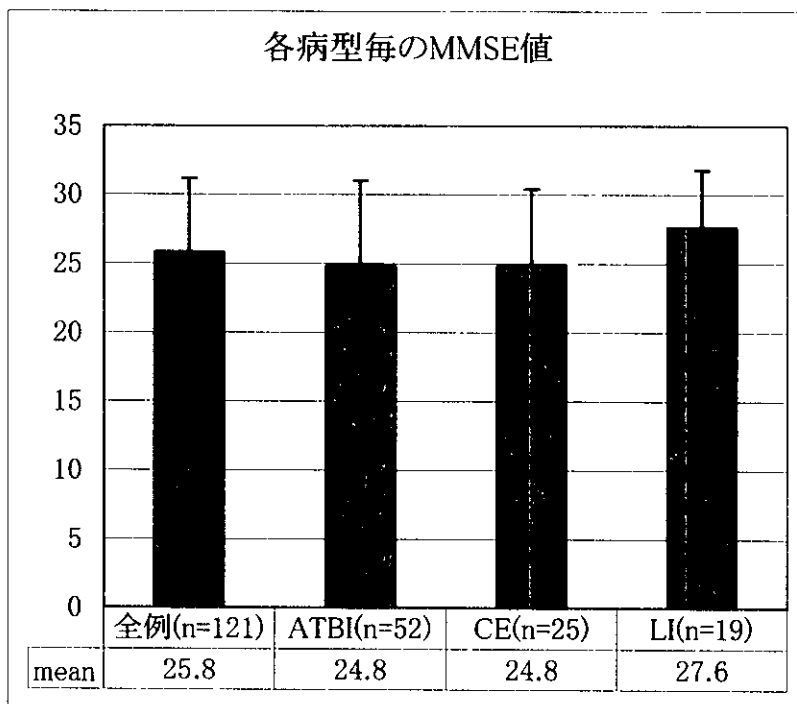
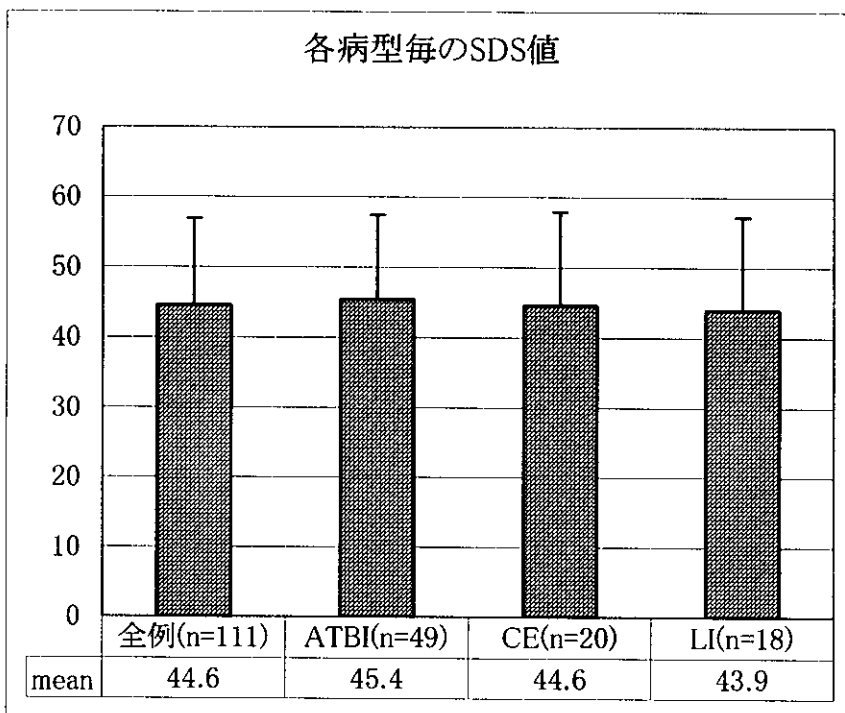


図9



厚生労働科学研究費補助金
分担研究報告書

脳出血関連遺伝子の探索と至適治療選択に関する研究

分担研究者 永田 泉 国立循環器病センター脳神経外科
研究協力者 東 登志夫 国立循環器病センター脳神経外科

研究要旨 脳神経外科において診療を行ったくも膜下出血患者について、破裂脳動脈瘤再発予防に対する至適治療戦略を検討する。また、疫学的データベースを作成し、未破裂脳動脈瘤患者との比較を行う。

A. 研究目的

くも膜下出血に関しては American Heart Association のガイドラインが出されており、日本でも診療ガイドラインの策定が進んでいる。北米での国際共同研究での結果では、10%が発作直後に死亡、25%が重篤となり、65%が治療対象となるが予後良好なのは全体の 35%程度であろうと推定されている。一旦発症してしまえば、重篤な結果となる本疾患の、臨床および疫学的プロファイル作成を目的とする。

B. 研究方法

国立循環器病センターにて治療を行った、くも膜下出血患者について、疫学情報および破裂脳動脈瘤に対する治療方法を検討する。

C. 研究結果

2000年1月より2002年11月までの間に、国立循環器病センター脳神経外科において、168件のくも膜下出血での入院があった。男性67人、女性125人(1:1.87)。年齢10-91歳、平均57.3歳。治療の内訳は、124例に動脈瘤ネッククリッピングを中心とした直達手術を行い、29例に脳血管内手術、状態が悪くて出血源に対する治療の適応がなかったもの7例、原因不明等の理由で保存的に加療したもの5例であった。

D. 考察

近年、脳動脈瘤の治療オプションとして、これまでの直達手術によるネッククリッピング術の他に、脳血管内治療による動脈瘤塞栓術が行われるようになってきた。脳動脈瘤の再発予防としての治療は、その大きさ、場所、pathology、その他の状態により、上記から適当な方法が選択されるべきである。最近

の海外での RCT trial の結果 (ISAT, International Subarachnoid Aneurysmal Trial, Lancet 360:9342, 2002)では、どちらでも治療可能な破裂脳動脈瘤では、endpoint の設定により、塞栓術の優位性を示すが、今後の詳細な検討が待たれる。また、疫学的データベースの構築による脳動脈瘤破裂例と未破裂例との比較検討は今後の課題である。

G. 研究発表

1. 論文発表

脳血管障害の遺伝子解析. 東登志夫、竹中勝信、永田泉. 脳血管障害の最新治療、先端医療技術研究所、19-25, 2002

Takahashi JC, Sakai N, Iihara K, Sakai H, Higashi T, Kogure S, Taniguchi A, Ueda HI, Nagata I. Subarachnoid hemorrhage from a ruptured anterior cerebral artery aneurysm caused by polyarteritis nodosa. J Neurosurg 96:132-134, 2002

Nagata I, Zhang Z, Sawada M, Hashimoto N, Kikuchi H, Yanamoto H. Systemically administered thrombin inhibitors can prevent neointimal formation and cerebral vasospasm : The possible role of thrombin and PDGF-BB in vascular pathogenesis. Strategic Medical Science Against Brain Attack. Kikuchi H, Springer-Verlag 234-253, 2002

Iihara K, Sakai N, Murao K, Sakai H, Higashi T, Kogure S, Takahashi JC, Nagata I. Dissecting aneurysms of the vertebral artery : a management strategy. J Neurosurg 97:259-267, 2002

2. 学会発表

内頸動脈眼動脈分岐部動脈瘤のクリッピング術. 永田泉他. 第31回日本脳卒中の外科学会 4.25-26, 2002. 仙台
内頸動脈動脈瘤. 永田泉. 脳卒中の外科卒後教育セミナー 3.16, 2003. 東京

厚生労働科学研究費補助金（効果的医療技術の確立推進臨床研究事業）

分担研究報告書

脳卒中・虚血性心疾患臨床と地域疫学のデータベースの
プラットフォーム化と分子疫学を基軸とした発症機序の解明に関する研究

虚血性心疾患の遺伝要因に関する研究

分担研究者 野々木 宏 国立循環器病センター心臓内科

研究協力者 野口 輝夫 国立循環器病センター心臓内科

研究要旨：虚血性心疾患の発症機序の解明に系統的に解析し、疾患発症の高リスク者に対する生活習慣改善の具体的な指導のための基本原理を見だし、より効果的かつ定量的な予防のための質の高いテーラーメイド医療を目指すことを目的とする。質の高い臨床情報と遺伝型との解析により循環器疾患の素因遺伝子の同定を試みた。①日本人の心筋梗塞の発症には Aldehyde Dehydrogenase 2 の遺伝子多型が危険因子となる。②日本人の心筋梗塞の発症には GP VI の遺伝子多型が危険因子となる。

A. 研究目的

虚血性心疾患の発症機序の解明を、データマイニング法、バイオインフォマティクス、システム・アナリシスの多次元から系統的に行い、両疾患発症の高リスク者に対する生活習慣改善の具体的な指導のための基本原理を見だし、より効果的かつ定量的な予防のための質の高いテーラーメイド医療を目指すことを目的とする。

B. 研究方法

虚血性心疾患の患者に説明と同意を行い、質の高い臨床情報（生活習慣情報を含む）の収集とデータベース化を行った。これらと遺伝型の分散分析をすることにより循環器疾患の素因遺伝子の同定も行った。

（倫理面への配慮）個人情報とは特定の者が管理することにより、個人情報の管理を徹底する。個人情報や遺伝情報、臨床情報を、独立したコンピューターシステムにより厳重に管理し、匿名化された番号のみによって取り扱

われる。

C. 研究結果

虚血性心疾患合併患者の臨床情報として以下の項目との関連を調査した。（項目総数：130）

冠動脈危険因子（高血圧、糖尿病、喫煙、肥満、高脂血症）合併の有無、虚血性心疾患との関係（PTCA、ステント、CABG など）、運動耐容能との関係（CPX の諸データ）、予後との関係（入院歴など）、リモデリングとの関係（心カテ、UCG）、生理活性物質との関係（BNP、CNP、angiotensin II など）、再狭窄との関係（投薬、QCA 関連項目）、心エコーによる心室径（超音波診断装置を使用する）、安静時代謝量（呼吸ガス代謝モニターを使用する）、冠動脈造影像（画像表示装置を使用する）、呼吸中枢機能（携帯用パルスオキシメーターを使用する）

D. 考察

循環器疾患の素因遺伝子の同定から、以下の4つの結論が得られた。まず、日本人の心筋梗塞の発症に angiotensin converting enzyme (I/D) と endothelial nitric oxide synthase (T(-788)C)の遺伝子多型は有意な関与を示さない。第2に、日本人の虚血性心疾患患者では ABCA1 の遺伝子多型は血清脂質濃度と有意な関連を示さない。第3に、日本人の心筋梗塞の発症には Aldehyde Dehydrogenase 2 の遺伝子多型が危険因子となる。最後に、日本人の心筋梗塞の発症には GP VI の遺伝子多型が危険因子となる。

これらのことから、虚血性心疾患に関連する遺伝子多型が同定された。

E. 結論

Aldehyde Dehydrogenase 2、GP VI は、虚血性心疾患に関連する遺伝子多型であり、今後もさらに検索していく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takagi S, Iwai N, Goto Y, Nonogi H, Baba S. Genetic polymorphisms of angiotensin converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (T(-788)C) genes in Japanese

patients with myocardial infarction. *Thromb. Haemost.* 86:1339-40, 2001.

- 2) Takagi S, Iwai N, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y. Relationship between ABCA1 genetic variation and HDL cholesterol level in subjects with ischemic heart diseases in Japanese. *Thromb. Haemost.* 88:369-70, 2002.
- 3) Takagi S, Iwai N, Baba S, Yasuno S, Baba T, Tsutsumi Y, Suzuki S, Morii I, Ono K, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y. Aldehyde Dehydrogenase 2 Gene is a Risk Factor for Myocardial Infarction in Japanese men. *Hypertens Res.* 25:677-81, 2002.
- 4) Takagi S, Iwai N, Baba S, Mannami T, Ono K, Tanaka C, Miyata T, Miyazaki S, Nonogi H, Goto Y. A GP VI polymorphism is a risk factor for myocardial infarction in Japanese. *Atherosclerosis.* 165:397-8, 2002.

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

現在のところなし

2. 実用新案登録

現在のところなし

3. その他

現在のところなし