

## Association between *PRKCH* gene polymorphisms and subcortical silent brain infarction

M. Serizawa<sup>a</sup>, T. Nabika<sup>b</sup>, Y. Ochiai<sup>a</sup>, K. Takahashi<sup>c</sup>, S. Yamaguchi<sup>c</sup>,  
M. Makaya<sup>d</sup>, S. Kobayashi<sup>e</sup>, N. Kato<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup> Department of Gene Diagnostics and Therapeutics, Research Institute, International Medical Center of Japan, 1-21-1 Toyama, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8655, Japan

<sup>b</sup> Department of Functional Pathology, Shimane University School of Medicine, Japan

<sup>c</sup> Internal Medicine III, Shimane University School of Medicine, Japan

<sup>d</sup> Division of Genomic Epidemiology, Research Institute, International Medical Center of Japan, Japan

<sup>e</sup> Hospital, Shimane University School of Medicine, Japan

Received 9 June 2007; received in revised form 2 November 2007; accepted 9 November 2007

Available online 31 December 2007

### Abstract

Recently, a large-scale genetic epidemiological study has shown significant association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the protein kinase C  $\eta$  (*PRKCH*) gene with cerebral infarction, particularly, with lacunar infarction. To extend the findings, we tested association of two SNPs previously reported – rs3783799 and rs2230500 – in *PRKCH* with silent lacunar infarction (SLI), which has drawn substantial attention in the aging societies. Disease association was tested in the case–control study design. Subjects with and without SLI were recruited from people who underwent a health-screening examination including brain MRI. Two SNPs were genotyped and proven to be in complete linkage disequilibrium ( $D' = 1.00$ ,  $r^2 = 1.00$ ) and thus showed comparable results of disease association, which were reproduced in two panels collected independently. In the entire population involving 295 cases and 497 controls, two SNPs remained to be significantly associated with SLI under a dominant model even after adjustment for confounding factors such as hypertension (e.g., genetic effects of rs2230500,  $P = 0.0026$  for AA + AG vs. GG, adjusted odds ratio = 1.27; 95% CI, 1.09–1.48). As the two SNPs appear to be common only in Asian people, further replication study is warranted in the other Asian populations as well as the Japanese.

© 2007 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

**Keywords:** Stroke; Genetics; Magnetic resonance imaging; Epidemiology

### 1. Introduction

Stroke is a major cause of cognitive dysfunction, disability, and death in the elderly. It is therefore an urgent medical and socio-economical issue to establish an effective, preventive strategy of stroke, to which genetic, environmental, and demographic factors contribute interactively [1]. With the remarkable progress in genotyping technologies and the resultant falls in genotyping costs, genome-wide searches of “stroke gene” have become imminent [2–4]. Thus, a large-scale genetic epidemiological study has been recently performed in the Japanese subjects and it has shown a signifi-

cant association of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the protein kinase C  $\eta$  (*PRKCH*) gene with cerebral infarction, particularly, with lacunar infarction [4]. Notably, this association has been replicated in a prospective cohort as well as in two case–control study populations.

It is often difficult to obtain reproducible results for genetic studies of stroke. A matter of frequent argument is its etiological heterogeneity [1]. Cerebral infarction is the most common form of stroke and is categorized into two major entities, atherothrombotic and lacunar infarctions, which are assumed to be largely different in their etiology [5]. As lacunar infarction is the most prevalent entity of stroke in Japan, we have made it a primary target of our genetic epidemiological study, the Shimane Study, which has been designed as a long-term follow-up study in Shimane prefecture with

\* Corresponding author. Tel.: +81 3 3202 7181; fax: +81 3 3202 7364.

E-mail address: nokato@ri.imcj.go.jp (N. Kato).



a series of health examinations including brain MRI [6]. In particular, we have focused on silent lacunar infarction (SLI), which is a clinical category of lacunar infarction [6,7]. SLI and white matter lesions, which are often called leukoaraiosis, have been implied to result from a similar vasculopathy, i.e., arteriosclerosis that affects small vessels [8]. These two subtypes of ischemic damage tend to be found concomitantly in patients with vascular dementia and have therefore attracted substantial attention in the countries such as Japan, which are currently experiencing rapid aging [6,7,9]. Also, people with SLI were reported to have 10.48 times higher incidence of clinical stroke events in the Japanese subjects [6].

In this communication, we investigated a potential association of SNPs in the *PRKCH* gene with SLI in a Japanese population to confirm the previous findings and to pursue their clinical relevance to a subtype of cerebral (lacunar) infarction [4].

## 2. Materials and methods

### 2.1. Subjects

Subjects with and without SLI were recruited from people who visited the Shimane Institute of Health Science for a health-screening examination between 1995 and 2003. In the corresponding period, a total of 2480 subjects voluntarily underwent the examination, where 269 subjects were diagnosed as SLI (by excluding the redundancy of repeated participants) and 576 subjects could be selected as controls according to the criteria below. Among these people, 221 SLI case and 395 control subjects agreed to participate in the study and thus constituted panel 1. Panel 2, on the other hand, comprised 74 SLI case and 102 control subjects, who were senior residents of a local community and accepted our invitation to participate in the study. We made this irregular invitation to old-age homes for monitoring the regional incidence of cerebrovascular events in the aged people. The total number of invitation was arbitrarily determined based on the availability of MR imaging and the other relevant tests. Lacunar infarction and periventricular hyperintensity (PVH) were diagnosed on T2-weighted MR images (0.2 T, Siemens). Both SLI and PVH were diagnosed as previously described [6]. Briefly, the criteria of SLI were: (1) spotty areas  $\geq 3$  mm in diameter in the areas supplied by deep perforating arteries, showing high intensity in the T2-weighted images coinciding with low intensity in the T1-weighted images of MRI; (2) absence of neurological signs and symptoms corresponding to the lesions; and (3) no past history of cerebral stroke, including transient ischemic attack. Most of our SLI case subjects had lacunes of  $< 10$  mm in size. As SLI showed a definite age-dependent increase in its penetrance [6], individuals over 59 years of age who had neither lacunar infarction nor high-grade PVH on MRI examination were recruited as controls. The PVH was classified from grade 0 (almost no or unclear

PVH) to grade 4 (marked diffuse PVH). In addition to this 'unaffected' control group, two reference populations who did not undergo MRI examination were used for evaluation of the allele frequencies in the Japanese healthy subjects. Reference 1 (REF<sub>1</sub>) group comprised 113 employees of Shimane University who attended a health examination and Reference 2 (REF<sub>2</sub>) group comprised 179 volunteer students. All subjects gave informed consent for participation. For evaluation of the allele frequencies, we used a panel of 98 African American and 100 Caucasian subjects (part of the NIGMS Human Variation Panels), which were obtained from the Coriell Cell Repositories.

Smoking status was categorized into three groups according to smoking index (SI, number of cigarettes per day  $\times$  years); i.e., non-smokers, SI = 0; mild smokers, SI < 200; heavy smokers, SI  $\geq$  200. Blood samples were collected after overnight fast to measure total cholesterol (T-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), and glucose levels. Blood pressure was measured three times after at least 15-min rest and the mean of three measurements was taken as a representative value. This study was approved by the ethics committees of Shimane University School of Medicine and International Medical Center of Japan.

### 2.2. Genotyping

Based on the results previously reported [4], we investigated two SNPs in the *PRKCH* gene, rs3783799 and rs2230500, which were also called SNP<sub>15</sub> and 1425G/A, respectively. A SNP, rs3783799, was genotyped with the TaqMan<sup>®</sup> SNP Genotyping Assays in ABI 7900HT (Applied Biosystems) according to the manufacturer's protocol. Another SNP, rs2230500, was appropriately genotyped not with the TaqMan<sup>®</sup> assays but with the MassARRAY<sup>®</sup> system (Sequenom) according to the manufacturer's protocol. Two SNP genotypes were in Hardy-Weinberg equilibrium both in cases and controls at the level of  $P \geq 0.05$  ( $\chi^2$ -test). Two experienced investigators inspected the scatter plots of each SNP and selected eight samples with relatively weak signal intensity for re-sequencing. Also, to further validate accuracy of the genotype data, we scored 65 individuals by using direct sequencing in addition to the TaqMan<sup>®</sup> assay for rs3783799. We observed 100% concordance between the two genotyping methods.

### 2.3. Statistics

Student's *t*-test was performed to analyze demographic data. The SNPs were tested individually for statistical significance of disease association with the  $\chi^2$ -test statistic, which evaluated three inheritance models –  $[2 \times 3]$  contingency table, dominant and recessive models – for genotype distributions and independence on  $[2 \times 2]$  contingency table for allele frequencies. Logistic regression was also employed when effects of the genotype were evaluated under a multivariate



condition. The data were considered statistically significant at  $P < 0.05$ . All statistical analyses were performed with JMP package (SAS Institute, Cary, NC). Values were expressed as means  $\pm$  S.D. unless otherwise indicated. The extent of linkage disequilibrium (LD) was measured in terms of LD coefficients  $D'$  and  $r^2$ .

### 3. Results

Some of demographic data were different between the SLI and control groups in the studied population (Table 1). In panel 1, average age was lower in the SLI group than in the control group because only the elderly (>59 years) subjects were recruited as controls (see Section 2). In panel 2, on the other hand, average age was higher in the SLI group than in the control group because the participants in panel 2 had been invited from the aged people (mostly  $\geq 65$  years) and this enrollment scheme inevitably reflected substantial impacts of aging on the incidence of SLI, in contrast with the enrollment scheme in panel 1. Male-to-female ratio was also significantly different between the SLI and control groups. Blood pressure and fasting blood glucose, and the proportion of hypertensives and of smokers were greater in the SLI group than in the control group. No significant differences were observed for the lipid parameters.

The results of genotyping are shown in Table 2. In both panel 1 and panel 2, the minor allele frequency (MAF) of rs3783799 was, though modestly, statistically different between the SLI and control groups ( $P = 0.04$  and  $0.03$ , respectively). When two panels were combined, statistical significance became more prominent ( $P = 0.004$ ). The odds ratio (OR) was significantly greater from the null hypothesis (OR = 1) particularly when the dominant inheritance model

was assumed (AA + AG vs. GG in Table 2). This appeared to be consistent with the previous observation [4]. Comparable results were also obtained for rs2230500, except that differences in the MAF between the SLI and control groups were marginally significant in panel 1 ( $P = 0.05$ ). Except for two heterozygous samples unequivocally scored for rs2230500 alone, all the genotype data were consistent between two SNPs tested. Therefore, the results for these SNPs appeared to be extendible to each other.

We also performed multivariate logistic analysis to adjust for potential risk factors including age, sex, body mass index, smoking status, blood pressure, history of hypertension and diabetes, and genotypes of two SNPs in *PRKCH*. Here, due to the selective recruitment of the elderly subjects as controls, average age became higher in the control group of panel 1 and consequently age was not highlighted as a significant risk factor in Table 3. Two SNPs showed concordant results because they were in complete LD ( $D' = 1.00$  and  $r^2 = 1.00$ ), and a dominant inheritance model was assumed based on the results for a univariate analysis (Table 2). Even after adjustment for the other parameters, genotype of rs3783799 and rs2230500 remained to be a significant, independent risk factor of SLI (Table 3).

Furthermore, we evaluated the MAFs of rs3783799 among populations of three ethnic origins (Table 4). Considering the presence of complete LD, we did not evaluate the MAFs of rs2230500 redundantly. The MAFs of rs3783799 are concordant in healthy volunteer groups between REF<sub>1</sub> and REF<sub>2</sub>. Differently from the Japanese subjects, our genotype data showed that the minor alleles of rs3783799 (and rs2230500) were considerably rare in African Americans and Caucasians (1.5% and 0.5%, respectively). These appeared to be consistent with the HapMap project data (<http://www.genome.gov/10001688>).

Table 1  
Demographic data of studied populations

	Panel 1		Panel 2		Combined panel (1 + 2)	
	Case	Control	Case	Control	Case	Control
No. of subjects	221	395	74	102	295	497
Male (%)	62.9 <sup>a</sup>	47.1	59.5	48	62.0 <sup>a</sup>	47.3
Age	62.8 $\pm$ 8.1 <sup>b</sup>	64.6 $\pm$ 4.3	76.9 $\pm$ 6.7 <sup>b</sup>	72.2 $\pm$ 6.0	66.3 $\pm$ 9.9	66.2 $\pm$ 5.6
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.6 $\pm$ 3.1 <sup>b</sup>	22.9 $\pm$ 2.9	22.2 $\pm$ 3.2	22.1 $\pm$ 2.7	23.2 $\pm$ 3.2 <sup>b</sup>	22.8 $\pm$ 2.9
SBP (mmHg)	134 $\pm$ 19 <sup>b</sup>	130 $\pm$ 19	143 $\pm$ 20 <sup>b</sup>	136 $\pm$ 20	136 $\pm$ 20 <sup>b</sup>	131 $\pm$ 19
DBP (mmHg)	78 $\pm$ 12 <sup>b</sup>	74 $\pm$ 14	79 $\pm$ 13	77 $\pm$ 12	78 $\pm$ 13 <sup>b</sup>	75 $\pm$ 11
T-C (mmol/L)	5.45 $\pm$ 0.81	5.50 $\pm$ 0.90	4.97 $\pm$ 1.09	5.22 $\pm$ 0.87	5.33 $\pm$ 0.91	5.44 $\pm$ 0.91
HDL-C (mmol/L)	1.56 $\pm$ 0.77	1.56 $\pm$ 0.44	1.21 $\pm$ 0.36	1.31 $\pm$ 0.51	1.47 $\pm$ 0.71	1.50 $\pm$ 0.46
TG (mmol/L)	1.34 $\pm$ 0.73	1.28 $\pm$ 0.68	1.32 $\pm$ 0.53	1.21 $\pm$ 0.50	1.33 $\pm$ 0.69	1.26 $\pm$ 0.65
FBG (mmol/L)	6.16 $\pm$ 1.53 <sup>b</sup>	5.86 $\pm$ 1.18	6.13 $\pm$ 2.36	5.82 $\pm$ 1.36	6.15 $\pm$ 1.77 <sup>b</sup>	5.83 $\pm$ 1.22
Hypertension (%)	60.5 <sup>a</sup>	31.5	59.5 <sup>a</sup>	38.2	60.2 <sup>a</sup>	32.9
Diabetes (%)	12.8	10.7	13.5	10.8	13	10.7
Non-smokers (%)	50.7 <sup>a</sup>	62.8	54.1	57.8	51.6 <sup>a</sup>	61.8

BMI, body-mass index; SBP and DBP, systolic and diastolic blood pressure; T-C, total cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; TG, triglyceride; FBG, fasting blood glucose.

<sup>a</sup> Significantly different ( $P < 0.05$ ) from the corresponding control ( $\chi^2$ -test).

<sup>b</sup> Significantly different ( $P < 0.05$ ) from the corresponding control (Student's  $t$ -test).

Table 2  
Genetic association of two SNPs in the *PRKCH* gene

SNP	Panel	Allele frequency major/minor		Case genotype			Control genotype			MAF (Case-control)	M-allele vs. m-allele		mm + Mm vs. Mm	
		MM	Mm	mm	MM	Mm	mm	P-value	OR [95% CI]		P-value	OR [95% CI]		
rs3783799 (SNP_15)	Panel 1	117	94	10	251	119	22	0.258/0.208	0.04	1.32 [1.01–1.74]	0.007	1.58 [1.13–2.21]		
rs3783799 (SNP_15)	Panel 2	37	30	7	66	32	4	0.297/0.196	0.03	1.73 [1.06–2.84]	0.05	1.83 [1.00–3.38]		
rs3783799 (SNP_15)	Panel 1+2	154	124	17	317	151	26	0.268/0.206	0.004	1.41 [1.11–1.80]	9E-04	1.64 [1.22–2.20]		
rs2230500 (1425G/A)	Panel 1	117	94	10	251	121	22	0.258/0.209	0.05	1.31 [1.00–1.72]	0.009	1.56 [1.12–2.18]		
rs2230500 (1425G/A)	Panel 2	37	30	7	66	32	4	0.297/0.196	0.03	1.73 [1.06–2.84]	0.05	1.83 [1.00–3.38]		
rs2230500 (1425G/A)	Panel 1+2	154	124	17	317	153	26	0.268/0.207	0.005	1.41 [1.11–1.79]	0.001	1.62 [1.21–2.17]		

MAF, minor allele frequency.

Table 3  
Genetic effect of rs2230500 and rs3783799 on silent lacunar infarction in logistic analysis

Variables	$\beta$	S.E.	$\chi^2$	P-value	OR [95% CI]
Hypertension	0.57	0.078	52.6	<0.0001	1.76 [1.51–2.06]
Male vs. female	0.27	0.079	11.7	0.0006	1.31 [1.12–1.53]
rs3783799	0.24	0.079	9.07	0.0026	1.27 [1.09–1.48]
(AA + AG vs. GG) <sup>a</sup>					
rs2230500	0.24	0.079	9.07	0.0026	1.27 [1.09–1.48]
(AA + AG vs. GG) <sup>a</sup>					

Age, BMI, blood pressure, diabetes, and smoking status were not significant parameters to increase the risk of silent lacunar infarction with the multivariate analysis.

<sup>a</sup> The dominant effect of minor allele was assumed. The two SNPs were separately analyzed.

#### 4. Discussion

In the present study, we have examined the previous observation that two SNPs – rs3783799 (SNP\_15) and SNP, rs2230500 (1425G/A) – in the *PRKCH* gene increase the risk of lacunar infarction [4]. Despite relatively small sample size, two case panels, which were independently collected, have given reproducible results of disease association. Our data thus further support the relevance of *PRKCH* to lacunar infarction, the most common subtype of ischemic stroke in the Japanese population [10].

Because of its functional significance corroborated by a series of biological assays *in vitro* [4], a non-synonymous SNP, rs2230500, was considered to primarily denote genetic susceptibility for the *PRKCH* gene, while rs3783799 was initially characterized as a tag SNP of the same gene. Notably, our case-control study has confirmed a significant genotypic risk of A-allele (the minor allele of rs2230500) under a dominant model (Table 2), which has been proven to remain an independent risk factor even after adjustment for known risk factors of lacunar infarction such as age, statuses of hypertension and smoking (Table 3) [6,11]. This dominant effect is

Table 4  
Allele frequency of rs3783799 (in *PRKCH*) among populations of three ethnic origins

Samples	No. of subjects	MAF	GG	GA	AA	P-value, HWE
JP-Ref. panel 1	113	0.204	71	38	4	0.693
JP-Ref. panel 2	179	0.221	108	63	8	0.755
AA-NIGMS Human	98	0.015	95	3	0	0.878
Variation Panels						
CAU-NIGMS	100	0.005	99	1	0	0.960
Human Variation Panels						

The ethnic origin and derivation (or nature) of samples are shown for individual populations, where rs3783799 in *PRKCH* is characterized. Reference (Ref.) panels 1 and 2 comprise Japanese healthy volunteers. NIGMS (National Institute of General Medical Sciences) Human Variation Panels were supplied from Coriell Cell Repositories. Abbreviations: JP, Japanese; AA, African American; CAU, Caucasian.



in good agreement with the previous observation *in vitro* that the minor allele of rs2230500 has caused a 'gain-of-function' change on the *PRKCH* protein level and consequently on its enzyme activity [4].

In addition, the strength of this study resides in its sample selection scheme. That is, all the enrolled cases are subjects with SLI (i.e., subcortical 'silent' brain infarction) that can be diagnosed with the presence of small-size 'lacune' in the subcortical region through brain MRI examination [6,7]. Generally, lacunar infarcts result from local obstruction of a small perforating artery and are designated in the presence of a small (<15 mm) infarct located in the basal ganglia and/or deep white matter of the brain. Based on his autopsy data, Fisher distinguished two causes of local small-vessel obstruction [12–14]. One is arteriosclerosis or lipohyalinosis, which is mainly found in hypertensive subjects with small, multiple and usually asymptomatic lacunes. The other is micro-atheromatosis, which is mainly found in cases with larger, usually single symptomatic lacunes. Between the two causes, arteriosclerosis is an important cause of not only lacunar infarcts but also leukoariosis, for which strong evidence of genetic susceptibility has been repeatedly reported [15–17]. Therefore, restricting the cases to subjects with SLI may give us an opportunity to investigate a suitable population in genetics of lacunar infarction [18].

Careful interpretations are required for assessing genetic effects of rs2230500 as compared to those reported in the previous study [4]. Here, it has to be mentioned that the allele frequencies shown in this study are slightly different from those previously reported [4]. The MAFs of rs2230500 are higher in the combined panel of SLI cases (0.266) than those in two independent lacunar case panels in the previous study (0.236 and 0.232), which may result from different criteria between two studies for selecting case subjects. Likewise, the MAFs of rs2230500 are slightly higher in the combined panel of unaffected controls in the present study (0.207) than those in a age- and sex-matched control panel used in the first screening of the previous study (0.188), which was shown to be selected from the participants in the prospective population-based epidemiological study. These slight inter-study differences in the MAF of rs2230500 between control panels may, at least in part, result from regional fluctuation in the allele frequencies. Supporting this speculation, general population subjects collected from the entire area of Japan (through the BioBank Japan Project) show the MAF of rs2230500 between the two values above (0.197) [4].

We estimated the study power attainable by the number of available cases and controls. Assuming a dominant model for disease-type alleles in the *PRKCH* gene, the power for detecting an OR = 1.5 with  $\alpha = 0.05$  (two-sided) is 0.66 in panel 1, 0.25 in panel 2, and 0.77 in the combined panel. Thus, though far from satisfactory, there is a fair chance of finding significant disease association at least in the combined panel even if the size of each panel by itself provides relatively modest power in a case-control study design.

Since all subjects with SLI have not shown any apparent clinical symptoms and signs caused by brain infarction, they are supposed to be at the prodromal stage of the disease. The presence of significant association between SNPs in *PRKCH* and SLI supports the possible etiological involvement of some molecular variations in *PRKCH per se* or the associated metabolic processes 'as a whole' in the progression of subsequent, overt ischemic stroke. However, we should bear in mind the following study limitations. That is, there is no possibility in this study to distinguish among SNPs that are in LD. While functional relevance of the non-synonymous SNP, rs2230500, has been demonstrated in the previous study [4], one cannot preclude the possibility that this SNP is simply in LD with another variant or variants. In this line, further genetic as well as functional analyses are essential to establish the role of *PRKCH* in the pathophysiology of lacunar infarction, towards the primary effective prevention.

In summary, we have found *PRKCH* variants including a non-synonymous SNP to be associated with susceptibility to SLI, which is a clinical category of lacunar infarction. As these SNPs appear to be common only in Asian people, further replication study is warranted in the other Asian populations as well as the Japanese.

#### Acknowledgments

This work was supported by the grant-in-aid from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan (#18018046) and a grant for the Core Research for the Evolutional Science and Technology, from the Japan Science Technology Agency.

#### References

- [1] Dichgans M. Genetics of ischaemic stroke. *Lancet Neuro* 2007;6:149–61.
- [2] Gretarsdottir S, Thorleifsson G, Reynisdottir ST, et al. The gene encoding phosphodiesterase 4D confers risk of ischemic stroke. *Nat Genet* 2003;35:131–8.
- [3] Nilsson-Ardnor S, Janunger T, Wiklund PG, et al. Genome-wide linkage scan of common stroke in families from northern Sweden. *Stroke* 2007;38:34–40.
- [4] Kubo M, Hata J, Ninomiya T, et al. A nonsynonymous SNP in *PRKCH* (protein kinase C eta) increases the risk of cerebral infarction. *Nat Genet* 2007;39:212–7.
- [5] Adachi T, Kobayashi S, Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke. *Intern Med* 2002;41:103–8.
- [6] Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S. Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997;28:1932–9.
- [7] Kario K, Matsuo T, Kobayashi H, Asada R, Matsuo M. 'Silent' cerebral infarction is associated with hypercoagulability, endothelial cell damage, and high Lp(a) levels in elderly Japanese. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:734–41.
- [8] van Zagtten M, Boiten J, Kessels F, Lodder J. Significant progression of white matter lesions and small deep (lacunar) infarcts in patients with stroke. *Arch Neurol* 1996;53:650–5.

- [9] Hougaku H, Matsumoto M, Kitagawa K, et al. Silent cerebral infarction as a form of hypertensive target organ damage in the brain. *Hypertension* 1992;20:816–20.
- [10] Kitamura A, Nakagawa Y, Sato M, et al. Proportions of stroke subtypes among men and women > or = 40 years of age in an urban Japanese city in 1992 1997 and 2002. *Stroke* 2006;37:1374–8.
- [11] You R, McNeil JJ, O'Malley HM, Davis SM, Donnan GA. Risk factors for lacunar infarction syndromes. *Neurology* 1995;45:1483–7.
- [12] Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982;32:871–6.
- [13] Fisher CM. The arterial lesions underlying lacunes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1968;12:1–15.
- [14] Boiten J, Lodder J, Kessels F. Two clinically distinct lacunar infarct entities? A hypothesis. *Stroke* 1993;24:652–6.
- [15] Carmelli D, DeCarli C, Swan GE, et al. Evidence for genetic variance in white matter hyperintensity volume in normal elderly male twins. *Stroke* 1998;29:1177–81.
- [16] Turner ST, Jack CR, Fornage M, et al. Heritability of leukoaraiosis in hypertensive sibships. *Hypertension* 2004;43:483–7.
- [17] Atwood LD, Wolf PA, Heard-Costa NL, et al. Genetic variation in white matter hyperintensity volume in the Framingham Study. *Stroke* 2004;35:1609–13.
- [18] Meschia JF. Ischemic stroke as a complex genetic disorder. *Semin Neurol* 2006;26:49–56.



(原 著)

## 健常成人の脳萎縮に関する無症候性脳梗塞、高血圧の影響

権 哲峰 ト蔵 浩和 飯島 献一 小黒 浩明 山口 修平

**要約 目的:** 脳萎縮およびその進行に関する、無症候性脳梗塞 (以下 SBI と略す) や高血圧の影響について検討した。**方法:** 脳ドックを受診した神経学的に異常のない健常成人 109 名 (平均  $58.6 \pm 5.8$  歳) を対象とし、MRI-T1 強調画像水平断で頭蓋内腔に占める脳実質の割合を Brain atrophy index (以下 BAI と略す)、脳断面積に占める脳室の割合を Ventricular area index (以下 VAI と略す) とし、それぞれ基底核と側脳室体部レベルで測定した。そして平均 4.9 年後に同様の測定を行い、危険因子や SBI の有無により脳萎縮の進行に差があるかを検討した。**結果:** 年齢、性、脂質異常、肥満、喫煙歴、アルコール多飲の頻度は SBI (+) 群と SBI (-) 群、および高血圧群と非高血圧群で差はなかった。SBI (+) 群では、基底核レベル、側脳室体部レベルともに BAI が有意に低下し (基底核レベル:  $p=0.02$ , 側脳室体部レベル  $p=0.05$ )、また側脳室体部レベルでの VAI も、SBI 群で有意に増加していた ( $p=0.03$ )。高血圧群では、基底核レベルでの初回測定時 BAI は有意に低下していた ( $p=0.007$ )、側脳室体部レベルの BAI、両レベルでの VAI は非高血圧群と有意差は認められなかった。SBI や高血圧の有無による、年間の BAI、VAI の変化については有意な差がなかった。**結論:** 無症候性脳梗塞や高血圧は、脳萎縮や脳室拡大と関連することが示唆されたが、その影響は無症候性脳梗塞の方が強いことが示唆された。

**Key words:** 無症候性脳梗塞、高血圧、脳萎縮、MRI

(日老医誌 2008; 45: 175-181)

## 緒 言

無症候性脳梗塞 (SBI) は、脳卒中の危険因子であることが知られており<sup>1-3)</sup>、認知機能低下とも関連があるとされている<sup>4)</sup>。一方、高血圧は脳卒中の最大の危険因子であるが、アルツハイマー病の危険因子でもあり<sup>5)</sup>、高血圧の治療によりアルツハイマー病の発症が減少したとする報告もある<sup>6)</sup>。これまで、健常成人において、SBI と脳萎縮との関連については報告が少なく、SBI や高血圧が脳萎縮を加速させるかについてはわかっていない。そこで、我々は健常成人における脳萎縮、およびその進行にかかわる SBI や高血圧の影響について検討した。

## 対 象

島根難病研究所の脳ドックを受診した成人で、2000 年 4 月以降、少なくとも 2 回以上脳ドックを受診した例を対象とした。このうち脳卒中、パーキンソン病、アルツハイマー病などの脳器質的疾患の既往がある例、神経

学的に異常を認める例、うつ病、統合失調症などで治療中の例は除外した。また、1 回目受診から、フォローアップまでに脳卒中を発症した例、何らかの脳疾患を発症した例も除外し、最終的に 109 名 (男 60 例、女 49 例、年齢 45~71 歳、平均  $58.6 \pm 5.9$  歳) について検討した。

## 方 法

全例に高血圧の既往、喫煙、アルコール摂取の有無を問診にて聴取した。血圧は安静臥位で測定し、測定時の血圧が、1 回目とフォローアップ時の受診の際に両方とも  $140/90$  mmHg 以上、または医療機関で高血圧を指摘された例を高血圧群とした。なお高血圧群の中で、治療を受けている例は 65.3% であった。また喫煙指数 (1 日の本数  $\times$  喫煙年数) が 200 以上を喫煙群、ふだんのアルコール摂取量が  $58$  ml 以上をアルコール多飲群とした。脂質異常については、総コレステロール  $220$  mg/dl 以上、または HDL コレステロール  $40$  mg/dl 未満、またはトリグリセリド  $150$  mg/dl 以上を脂質異常とした。肥満の定義は Body mass index (BMI) で 25 以上を肥満とした。MRI は Siemens 社製 1.5 テスラ (Symphony Ultra Gradient) を用い、T2 強調画像 (TR: 4,500ms, TE: 86ms)、T1 強調画像 (TR: 2,500ms, TE: 3.9ms)。

Q. Zhefeng, H. Bokura, K. Iijima, H. Oguro, S. Yamaguchi: 島根大学医学部内科学第三  
受付日: 2007.7.23, 採用日: 2007.9.18

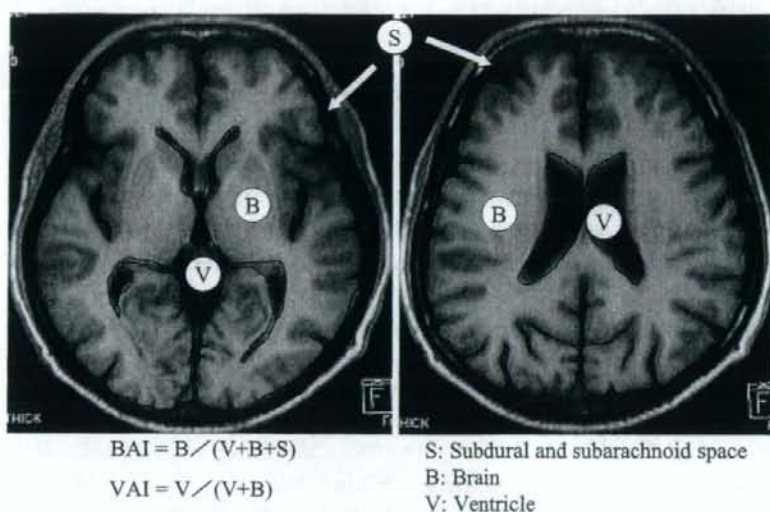


図1 Brain atrophy index (BAI) と Ventricular area index (VAI) の測定方法

表1 症例の背景

	SBI (-) 群	SBI (+) 群	非高血圧群	高血圧群
例数	90	19	60	49
平均年齢	58.4±6.0	59.5±5.2	57.6±5.6	59.7±5.9
性(男/女)	49/41	11/8	30/30	30/19
脂質異常 (%)	51.1	52.6	56.7	44.9
肥満 (%)	23.3	36.8	20.0	32.7
喫煙 (%)	37.8	15.8	35.0	32.7
アルコール多飲 (%)	16.6	26.3	13.3	24.5

FLAIR 画像 (TR: 8,000ms, TE: 92ms) をスライス厚 7mm で水平断面で撮影した。SBI は、日本脳卒中学会の診断基準に準じて T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号を呈する長径 3mm 以上の限局性病変とした<sup>7)</sup>。

MRI 画像をコンピュータスクリーン上で NIH-image により面積測定することで脳萎縮を評価した。T1 強調画像水平断において、頭蓋内腔に占める脳実質の割合 (脳実質 (B)/頭蓋内腔断面面積 (V+B+S)) を Brain atrophy index (BAI)、脳に対する相対的な脳室の面積を示す index (脳室 (V)/脳断面面積 (V+B)) を Ventricular area index (VAI) とした (図 1)<sup>8)</sup>。すなわち BAI は脳実質の萎縮の指標であり、VAI は主に脳室拡大の指標と考えられる。BAI、VAI は基底核 (BG) が最もよく見えるレベル (松果体レベル) と、側脳室体部 (LV) が最大となるレベルで測定した。

全ての患者で、平均 4.9 年後に同様の測定を行い、萎縮の進行度を評価し、高血圧、SBI の有無 (またはその数)、脂質異常、肥満の有無により脳萎縮の程度やその進行に差があるかを検討した。

## 結 果

対象の背景を表 1 に示す。SBI (+) 群と (-) 群および高血圧群と非高血圧群の間で、年齢、性別、脂質異常の頻度、肥満者の頻度、喫煙者の頻度、アルコール多飲者の頻度に有意差は認められなかった。なお SBI (+) 群で高血圧を伴っている例は 78.9% であった。

### (1) SBI の有無と脳萎縮について

SBI の有無による BAI の経年変化を図 2 に示す。基底核レベルでの BAI は SBI (+) 群で  $0.734 \pm 0.033$  から  $0.694 \pm 0.059$  に、SBI (-) 群では  $0.755 \pm 0.038$  から  $0.729 \pm 0.046$  といずれも減少した。初回測定時では SBI



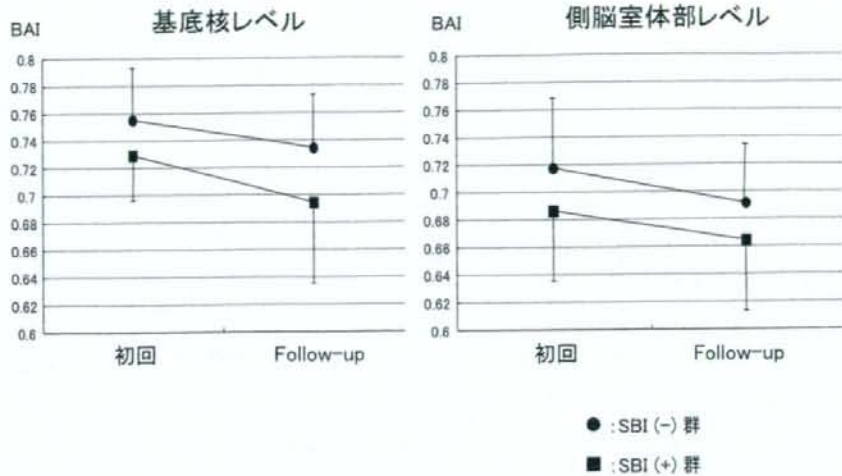


図2 SBIの有無によるBAIの変化。初回測定時ではSBI (+)群はSBI (-)群に比べ有意にBAIが低下(基底核レベル:  $p = 0.02$ , 側脳室体部レベル:  $p = 0.05$ )していた。

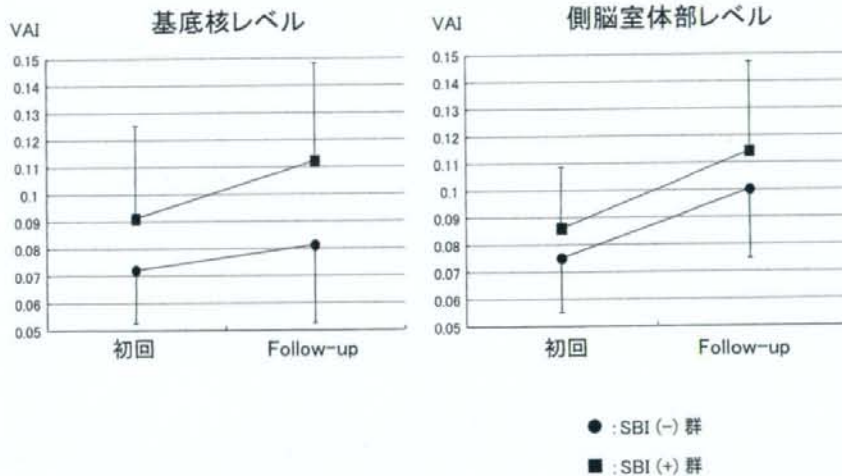


図3 SBIの有無によるVAIの変化。初回測定時では、側脳室体部レベルでSBI (+)群はSBI (-)群に比べ有意にVAIが増加していた ( $p = 0.03$ )。

(+)群はSBI (-)群に比べ有意にBAIが低下していたが ( $p = 0.02$ ), 年間の変化率はSBI (+)群で  $0.012 \pm 0.015$ , SBI (-)群で  $0.009 \pm 0.010$  と両群で差がなかった。側脳室体部レベルのBAIはSBI (+)群で  $0.691 \pm 0.050$  から  $0.664 \pm 0.051$  に, SBI (-)群では  $0.717 \pm 0.051$  から  $0.686 \pm 0.046$  といずれも減少した。初回測定時にはSBI (+)群はSBI (-)群に比べ有意にBAIが低下し

ていたが ( $p = 0.05$ ), 年間の変化率はSBI (+)群で  $0.009 \pm 0.010$ , SBI (-)群で  $0.009 \pm 0.017$  と両群で差がなかった。

SBIの有無によるVAIの変化を図3に示す。基底核レベルのVAIはSBI (+)群で  $0.081 \pm 0.023$  から  $0.112 \pm 0.036$  に, SBI (-)群では  $0.072 \pm 0.021$  から  $0.091 \pm 0.030$  といずれも増加した。初回測定時にはSBI (+)群とSBI

表2 無症候性脳梗塞の数と脳萎縮

無症候性脳梗塞の数	基底核 BAI	側脳室 BAI	基底核 VAI	側脳室 VAI
0 (n = 90)	0.755 ± 0.038	0.729 ± 0.046	0.072 ± 0.021	0.091 ± 0.030
1 (n = 13)	0.733 ± 0.026	0.694 ± 0.059	0.083 ± 0.022	0.114 ± 0.026
2 ≤ (n = 6)	0.735 ± 0.048	0.695 ± 0.065	0.077 ± 0.028	0.108 ± 0.054

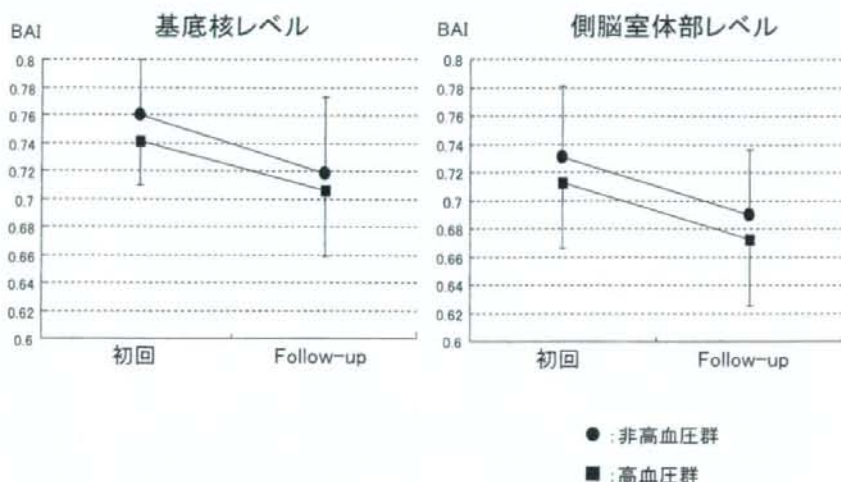


図4 高血圧の有無によるBAIの変化。初回測定時では、基底核レベルで高血圧群は正常血圧群に比べ有意にBAIが低下していた ( $p = 0.007$ )。

(-) 群に有意差はなく、年間の変化率もSBI (+) 群で  $-0.002 \pm 0.004$ 、SBI (-) 群で  $-0.001 \pm 0.004$  と両群で差がなかった。側脳室体部レベルのVAIはSBI (+) 群で  $0.086 \pm 0.020$  から  $0.114 \pm 0.033$  に、SBI (-) 群では  $0.075 \pm 0.020$  から  $0.100 \pm 0.027$  といずれも増加した。初回測定時ではSBI (+) 群はSBI (-) 群に比べ有意にVAIが増加していたが ( $p = 0.03$ )、年間の変化率はSBI (+) 群で  $-0.001 \pm 0.005$ 、SBI (-) 群で  $-0.002 \pm 0.005$  と両群で差はなかった。

またSBI (+) 群を、SBIが1つの群と、2つ以上有する群で分けても検討した。しかしSBIの数の増加によって、BAIやVAIに有意な差はみられなかった(表2)。

#### (2) 高血圧の有無と脳萎縮について

高血圧の有無によるBAIの変化を図4に示す。基底核レベルでのBAIは高血圧群で  $0.741 \pm 0.032$  から  $0.706 \pm 0.047$  に、非高血圧群では  $0.760 \pm 0.040$  から  $0.718 \pm 0.055$  といずれも減少した。初回測定時では高血圧群は非高血圧群に比べ有意にBAIが低下していたが

( $p = 0.007$ )、年間の変化率は高血圧群で  $0.009 \pm 0.010$ 、非高血圧群で  $0.010 \pm 0.011$  と両群で差がなかった。側脳室体部レベルのBAIは高血圧群で  $0.713 \pm 0.047$  から  $0.673 \pm 0.048$  に、非高血圧群では  $0.731 \pm 0.051$  から  $0.690 \pm 0.046$  といずれも減少した。初回測定時で高血圧群は非高血圧群に比べて、BAIが低下傾向であったが有意差はなく ( $p = 0.055$ )、年間の変化率も高血圧群で  $0.010 \pm 0.011$ 、非高血圧群で  $0.009 \pm 0.012$  と両群で差がなかった。

高血圧の有無によるVAIの変化を図5に示す。基底核レベルのVAIは高血圧群で  $0.075 \pm 0.022$  から  $0.079 \pm 0.019$  に、非高血圧群では  $0.071 \pm 0.021$  から  $0.075 \pm 0.021$  といずれも増加した。初回測定時で高血圧群と非高血圧群に有意差はなく、年間の変化率も、高血圧群で  $-0.001 \pm 0.003$ 、非高血圧群で  $-0.001 \pm 0.004$  と両群で差がなかった。側脳室体部レベルのVAIは高血圧群で  $0.101 \pm 0.030$  から  $0.109 \pm 0.030$  に、非高血圧群では  $0.089 \pm 0.032$  から  $0.097 \pm 0.025$  といずれも増加した。初回測定時で、高血圧群は非高血圧群に比してVAIが高



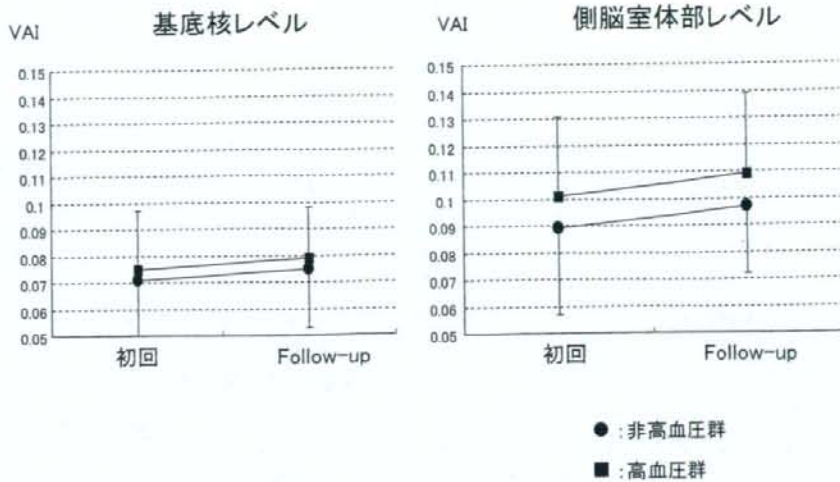


図5 高血圧の有無によるVAIの変化。初回から有意な差は認められなかった。

表3 脳萎縮に対するロジスティック回帰分析

	ハザード比 (95%信頼区間)			
	基底核 BAI	側脳室 BAI	基底核 VAI	側脳室 VAI
年齢	1.13* (1.02 ~ 1.26)	1.11 (0.99 ~ 1.23)	1.04 (0.94 ~ 1.14)	1.08 (0.98 ~ 1.19)
性 (男)	1.63 (0.50 ~ 5.30)	1.65 (0.50 ~ 5.42)	3.08 (0.89 ~ 10.59)	6.24 <sup>‡</sup> (1.56 ~ 24.94)
無症候性脳梗塞	1.54 (0.38 ~ 6.18)	6.44 <sup>‡</sup> (1.86 ~ 22.38)	2.68 (0.71 ~ 10.09)	1.47 (0.39 ~ 5.50)
高血圧	1.45 (0.43 ~ 4.91)	2.02 (0.58 ~ 7.05)	0.82 (0.25 ~ 2.71)	2.34 (0.73 ~ 7.49)

\*: p = 0.02    #: p = 0.003    ‡: p = 0.01

BAIでは平均 - SD 以下を、VAIでは平均 + SD 以上を脳萎縮ありとした。

い傾向があったが有意差はなかった (p=0.051)。また年間の変化率は、高血圧群で -0.002±0.004、非高血圧群で -0.002±0.005 と両群で差がなかった。

また、SBIと高血圧の両方ある群は15例であった。この両方ある群とSBIも高血圧も両方ない群(56例)を比較したが、年間のBAI、VAIの変化率には有意な差は認められなかった。さらに、脂質異常の有無、肥満の有無でBAI、VAIに差があるかを検討したが、いずれも初回測定時のBAI、VAIに有意差はなく、年間の萎縮度にも差はなかった。

脳萎縮に関与する因子について、多重ロジスティック回帰分析を行った(表3)。BAI、VAIについて、それぞれ1SD以上萎縮がある例を脳萎縮ありとし、年齢、

性、SBI、高血圧を危険因子として分析した。その結果側脳室のBAIの低下について、SBIは独立した危険因子であった(ハザード比6.44、95%信頼区間(CI)1.86~22.38)。高血圧は、脳萎縮に対して有意な因子とは認められなかった。

### 考 察

今回SBI(+)群では、基底核レベル、側脳室体部レベルともに初回測定時のBAIが有意に低下し、SBIは脳実質萎縮の危険因子であると考えられた。また側脳室体部レベルでのVAIも、SBI(+)群で有意に増加しており、SBIは脳室拡大の危険因子であることも示唆された。しかし、年間のBAI、VAIの変化率に関しては、

群間に有意差はなく、SBIが脳萎縮を加速するかどうかについては結論がでなかった。これは、健常者では脳萎縮が軽度、測定の誤差、症例数の不足などが原因と思われる。今後さらに検討を要するものと思われる。またSBIが1つある群、複数ある群に分けて脳萎縮に差が出るかも検討したが、群間に差はなかった。これは今回の対象ではSBIが2つ以上の例は、6例しかなく、やはり症例数が不十分であったと考えられる。

一方、高血圧症の脳萎縮に対する影響について、高血圧群では基底核レベルでのBAIは初回測定時に有意に低下していたが、側脳室体部レベルのBAI、基底核と側脳室体部レベルでのVAIは、初回測定時から非高血圧群と有意差は認められなかった。このことから脳実質萎縮、脳室拡大に関しては、高血圧よりもSBIの方が強く関与していることが示唆される。なお経過中SBIの増加した例は2例であった。この2例は、やはり脳萎縮がやや高度な傾向があったが、例数が少ないために有意差は認められなかった。

脳萎縮の評価は以前はCTで行われていたが、最近ではMRIを中心に行われており、2次元から3次元的な評価法<sup>9)</sup>も行われている。MRIを用いて海馬傍回付近の体積を測定するVSRAD (Voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease)などは、アルツハイマー病の診断に有用であることなどが示されており、MRIでの脳萎縮の評価は臨床応用されつつある<sup>10)</sup>。健常高齢者における脳萎縮に関与する因子としては、年齢<sup>11-13)</sup>、性<sup>14)</sup>、高血圧<sup>15,16)</sup>、糖尿病<sup>17)</sup>、喫煙<sup>18)</sup>、頸動脈病変<sup>17)</sup>などが報告されている。Enzingerら<sup>13)</sup>は201例の健常高齢者に対する6年間の検討で、MRIにおける脳萎縮には、加齢と共に、HbA1c、大脳白質病変が有意に影響していたとしている。我々の以前の検討<sup>10)</sup>でも、SBI(+)群では側脳室体部レベルでのVAIが有意に増加しており、今回の結果とよく一致している。以前の報告は、27例という少ない症例数で、側脳室体部レベルのVAIのみ測定したものであった。VAIは主に脳室拡大の指標と思われるが、今回我々はさらに症例数を増やし、脳実質萎縮の指標であるBAIも加えて検討したことに意義がある。また大脳白質病変や脳室周囲高信号(以下PVHと略す)なども、脳萎縮や脳室拡大に影響を与える可能性があるが、今回は健常成人のみの検討であったためか、高度な白質病変やPVHを有する例が極端に少なかったため比較検討ができず今後の課題となった。またMRIにより測定した総脳容積と頭蓋内腔の容積の比、脳室と脳の容積の比などは、認知機能とよく相関したという報告もあり<sup>9)</sup>、今後、認知機能を含めた検討も必要

であろう。

SBIの危険因子としては高血圧が重要であり<sup>11,19,20)</sup>、脳卒中予防のために血圧のコントロールが重要とされている。今回の検討で、高血圧の有無により初回測定時にはBAI、VAIに著明な差がなかったにもかかわらず、SBIが発見された時点ではBAIやVAIに有意な差が認められている。すなわち中高齢者において高血圧があれば、早めに血圧を適正にコントロールすることで、SBIや脳萎縮をある程度予防することができる可能性がある。

## 結 論

SBIは脳実質萎縮や脳室拡大の危険因子であることが示唆された。高血圧も脳実質萎縮の危険因子である可能性があるが、その影響はSBIの方が強かった。SBIや高血圧が脳萎縮を加速させるかについては、年間あたりのBAI、VAIの変化に有意差はなく、さらに長期のフォローと症例の積み重ねを要すると考えられた。

## 文 献

- 1) Kobayashi S, Okada K, Koide H, Bokura H, Yamaguchi S: Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. *Stroke* 1997; 28: 1932-1939.
- 2) Vermeer SE, Hollander M, van Dijk EJ, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM: Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: The Rotterdam scan study. *Stroke* 2003; 34: 1126-1129.
- 3) Bokura H, Kobayashi S, Yamaguchi S, Iijima K, Nagai A, Toyoda G, et al: Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: A prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2006; 15: 57-63.
- 4) Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM: Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med* 2003; 348: 1215-1222.
- 5) Skoog I, Gustafson D: Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res* 2006; 28: 605-611.
- 6) Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhager WH, Babarskiene MR, et al: Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352: 1347-1351.
- 7) 澤田 徹, 種田二郎, 岡本幸市: 無症候性脳血管障害の診断基準に関する研究. *脳卒中* 1998; 19: 489-493.
- 8) 木谷光博, 小林祥泰, 山口修平, 勝部知子, 岡田和悟, 村田昭博ほか: CT scanによる大脳の加齢性萎縮の検討: digitizerによる断面積比を用いて. *CT研究* 1984; 6: 659-666.
- 9) Bigler ED, Neeley ES, Miller MJ, Tate DF, Rice SA, Cleavinger H, et al: Cerebral volume loss, cognitive deficit and neuropsychological performance: Comparative measures of brain atrophy: I. Dementia. *J Int Neuropsych*



- chol Soc 2004; 10: 442-452.
- 10) 後藤政実, 青木茂樹, 阿部 修, 増本智彦, 渡辺靖志, 佐竹芳朗ほか: 早期アルツハイマー型痴呆診断支援システム (VSRAD) における水平断面画像の有用性. 日本放射線技術学会雑誌 2006; 62: 1339-1344.
  - 11) Ito M, Hatazawa J, Yamaura H, Matsuzawa T: Age-related brain atrophy and mental deterioration—a study with computed tomography. *Br J Radiol* 1981; 54: 384-390.
  - 12) Hayee A, Haque A, Anwarullah AK, Rabbani MG: Smoking enhances age related brain atrophy—a quantitative study with computed tomography. *Bangladesh Med Res Counc Bull* 2003; 29: 118-124.
  - 13) Enzinger C, Fazekas F, Matthews PM, Ropele S, Schmidt H, Smith S, et al: Risk factors for progression of brain atrophy in aging: Six-year follow-up of normal subjects. *Neurology* 2005; 64: 1704-1711.
  - 14) Hatazawa J, Ito M, Yamaura H, Matsuzawa T: Sex difference in brain atrophy during aging: a quantitative study with computed tomography. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30: 235-239.
  - 15) Skoog I, Andreasson LA, Landahl S, Lernfelt B: A population-based study on blood pressure and brain atrophy in 85-year-olds. *Hypertension* 1998; 32: 404-409.
  - 16) Hatazawa J, Yamaguchi T, Ito M, Yamaura H, Matsuzawa T: Association of hypertension with increased atrophy of brain matter in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1984; 32: 370-374.
  - 17) Kin T, Yamano S, Sakurai R, Kajitani M, Okahashi Y, Nishiura N, et al: Carotid atherosclerosis is associated with brain atrophy in Japanese elders. *Gerontology* 2007; 53: 1-6.
  - 18) 小黒浩明, 岡田和悟, 山口修平, 小林祥泰: 健康高齢者における無症候性虚血性脳病変の認知機能と脳萎縮に与える影響: 6年間の縦断的検討 (pilot study). *日本老年医学会雑誌* 2000; 37: 298-303.
  - 19) Shinkawa A, Ueda K, Kiyohara Y, Kato I, Sueishi K, Tsuneyoshi M, et al: Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan. The Hisayama study. *Stroke* 1995; 26: 380-385.
  - 20) Vermeer SE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM: Incidence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam scan study. *Stroke* 2003; 34: 392-396.

## The influences of silent cerebral infarction and hypertension on brain atrophy in normal adults

Quan Zhefeng, Hirokazu Bokura, Kenichi Iijima, Hiroaki Oguro and Shuhei Yamaguchi

### Abstract

**Aim:** We studied the influences of silent brain infarction (SBI) and hypertension on brain atrophy and its longitudinal progression in healthy adults.

**Methods:** MRI scans were performed on 109 neurologically normal adults (mean age, 58.6 ± 5.8 years), with follow-up at an average of 4.9 years later. Patient histories of hypertension, smoking habits, and alcohol consumption were examined. We evaluated brain atrophy using the brain atrophy index (BAI; the ratio of the brain area to the intracranial area) and the ventricular atrophy index (VAI; the ratio of the ventricular area to the brain area) on MRI T1-weighted images at the levels of the basal ganglia and lateral ventricle in horizontal sections.

**Results:** There were no differences in age, sex, dyslipidemia, BMI, smoking habit, and alcohol consumption between the normal group and the SBI or hypertension group. The BAI was significantly lower at entry for the SBI (+) group than for the SBI (-) group at both the basal ganglia and lateral ventricle levels (basal ganglia level,  $p=0.02$ ; and lateral ventricle level,  $p=0.05$ ). Moreover, the VAI was significantly higher at entry for the SBI (+) group than for the SBI (-) group at the lateral ventricle level ( $p=0.03$ ). Furthermore, the BAI was significantly lower at entry for the hypertensive group than for the non-hypertensive group at the basal ganglia level ( $p=0.007$ ). There were no significant differences in the annual variations of the BAI and VAI between the normal group and the SBI (+) or hypertensive group.

**Conclusion:** The present results suggest that the SBI and hypertension are accelerating factors for brain atrophy and ventricular dilatation.

**Key words:** *Silent brain infarction, Hypertension, Brain atrophy, MRI*  
(*Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 2008; 45: 175-181)

Department of Internal Medicine III, Faculty of Medicine, Shimane University

## 脳血管障害の治療の進歩\*

山口 修平\*\*      小黒 浩明\*\*      卜蔵 浩和\*\*      長井 篤\*\*\*

**Key Words** : thrombolysis, free radical scavenger, risk factors, post-stroke depression, transplantation

### はじめに

2006年から我が国でもスタートした脳梗塞超急性期に対するtissue plasminogen activator (t-PA) 治療は、2007年に入り着実に拡がりを見せて脳卒中急性期医療を変貌させつつあると同時に、その限界も明らかになってきた。本総説では脳卒中急性期の新たな治療の試みに加え、慢性期の危険因子治療、卒中後うつ治療、さらに脳卒中に対する再生治療の現況について2007年度に報告された内容を中心に概説する。

### I. 急性期治療

フリーラジカル消去神経保護薬NXY-059の第三相臨床試験SAINT I (Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment I) trialでは、3,306人の急性期脳梗塞患者に発症6時間以内にNXY-059あるいはプラセボを72時間静注投与し、90日目の機能予後とt-PAによる脳内出血合併症を減少しうるか評価した。その結果、死亡率および副作用率はプラセボと同等であり有意な臨床効果は得られなかった<sup>1)</sup>。

新しい血栓溶解薬desmoteplaseの第二相試験の成績も発表された。DEDAS (Dose Escalation

of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke) 試験では、投与後4~8時間後の再開通および90日後の予後評価が、37名の急性期脳梗塞例にて検討された。再開通はプラセボ群で38%、90 $\mu$ g/kg投与群で18%、125 $\mu$ g/kg投与群で53%であった。90日目での予後良好例はプラセボで25%、90 $\mu$ g/kg投与群で29%、125 $\mu$ g/kg投与群で60%となり、125 $\mu$ g/kg投与群で有意な臨床効果を得た (P = 0.022)<sup>2)</sup>。

Recombinant factor VII (遺伝子組換え活性化型第VII因子) は脳出血急性期の血腫増大を抑制する報告がされている。死亡率を29%から18%に減少させ、90日目のmRS (modified Rankin Scale) 4以上の重症例を69%から18%に低減させ、さらにQOLも有意に改善させその有用性が確認された<sup>3)</sup>。

### II. 危険因子の治療

脳卒中、TIA、頸動脈内膜切除術後の患者は脳卒中再発の高危険群であるが、患者の危険因子のコントロール状況は必ずしも良好とはいえない。Johnsonら<sup>4)</sup>によると、脳卒中発症あるいは頸動脈内膜切除術を受けた284例の検討で、高血圧が

\* Review/Advances in Neurological Therapeutics of Stroke in 2007.

\*\* 島根大学医学部内科学講座内科学第三 Shuhei YAMAGUCHI, Hiroaki OGURO, Hirokazu BOKURA : Shimane University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine III

\*\*\* 島根大学医学部臨床検査医学講座 Atsushi NAGAI : Shimane University, Faculty of Medicine, Department of Laboratory Medicine



目標値に達していたのが登録時で24%、6ヵ月後でも28%であった。血清コレステロールは登録時19%、6ヵ月後22%が目標値に達していた。喫煙者は登録時に19%いたが、そのうち禁煙したのは22%にすぎなかった。心房細動の患者で6ヵ月後に抗凝固療法を受けていたのは51%で、洞調律患者の90%は抗血小板療法を受けていた。このように脳卒中発症6ヵ月後も危険因子が残存している患者は多く、危険因子をマネジメントする有効な方法を考える必要があるとしている。

#### 1. 高血圧

降圧薬の種類による脳卒中抑制効果の比較において、本邦で行われたJapanese Investigation of Kinetic Evaluation in Hypertensive Events And Remodeling Treatment (JIKEI HEART) Study<sup>5)</sup>では、高血圧、冠動脈疾患、心不全を有する患者を対象とし、従来の降圧治療にアンジオテンシンII受容体拮抗薬(バルサルタン)を追加する群と、従来の治療群での心血管イベント発生リスクが比較された。脳卒中を含む心血管複合エンドポイントは、バルサルタン追加群で39%低下、脳卒中の発症もバルサルタン追加群で40%といずれも有意に抑制された。

#### 2. 脂質異常症

2007年に発表された動脈硬化性疾患予防ガイドラインでは、LDL-コレステロールが1mmol/l低下すると脳卒中発症が17%低下したなどのエビデンスから、1次予防において生活習慣の改善によっても管理目標値が達成できない高LDL-コレステロール血症に対して、スタチンの投与を推奨している。またLDLコレステロールの管理目標値は、高LDLコレステロール血症以外の危険因子の数に応じて設定している。

#### 3. メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームは、近年脳卒中の危険因子としても注目されている。Isoら<sup>6)</sup>の報告では、脳梗塞を含む心血管イベントの既往がない日本人(40~69歳)の9,087例を18年間追跡調査した結果では、脳梗塞のハザード比は男性2.0(95%CI, 1.3~3.1)、女性1.5(95%CI, 1.0~2.3)であった。Takahashiら<sup>7)</sup>は、55歳以上の健常人1,493例の追跡調査で、メタボリックシンドロームは女性でのみ脳梗塞の危険因子であったと報告

している。

#### 4. 慢性腎臓病

慢性腎臓病(CKD)は腎臓の障害(蛋白尿など)もしくはGFR(糸球体濾過量) $<60\text{ml/min/1.73m}^2$ 未満の腎機能が3ヵ月以上持続するものと定義され、心血管疾患の死亡が高いことが明らかにされている。本邦での大迫住民1,977名(平均年齢62.9歳、男性731人、女性1,246人)を平均7.76年追跡調査したところ、CKDは脳卒中の独立した危険因子になっており、クレアチンクリアランス $>70\text{ml/min}$ の場合と比較すると40~70ml/minでは脳卒中のハザード比が1.9(95%CI=1.06~3.75)、 $<40\text{ml/min}$ では3.1(95%CI=1.24~7.84)であった<sup>8)</sup>。

#### 5. 心房細動

心房細動は脳梗塞の危険因子とされているが、心房細動の治療にはリズムコントロール(洞調律にもどす)と脈拍コントロールの治療がある。Sherman<sup>9)</sup>は5つのランダム研究より、リズムコントロールと脈拍コントロールの死亡率、塞栓性イベントの発症を比較検討した。その結果、塞栓性イベントは脈拍コントロール群(0~5.5%)に比べて、リズムコントロール群(2.9~7.9%)が有意に多かった。これは洞調律にもどれば抗凝固療法を中止する可能性があるのが原因の1つと考えられた。リズムコントロール群では、入院回数や薬の副作用も多くなることから、脳卒中の予防のためのリズムコントロールはメリットがなく、全ての心房細動患者では長期間の抗凝固療法が必要であるとしている。SPORTIF III(n=3,407)とSPORTIF V(n=3,922)<sup>10)</sup>では、心房細動患者(21%は脳卒中またはTIAの既往)に対してximelagatranとワルファリンの比較検討試験を行った。その結果、脳卒中またはTIAの既往の有り無しにかかわらず、虚血性あるいは出血性イベントの発症に薬剤間で差を認めず、ximelagatranは脳卒中の2次予防にワルファリンと同等の効果があるとされた。しかしximelagatranは肝機能障害が多く発現したため未承認となった。ES-PRIT研究<sup>11)</sup>では、アテローム血栓性塞栓患者に対して、抗凝固療法群(INR=2.0~3.0;n=536)とアスピリン群(30~325mg/日;n=532)をランダムに振り分け検討された。死亡、脳卒中、

心筋梗塞などをエンドポイントとした結果、抗凝固療法では虚血性イベントの発生がアスピリンと比べてハザード比0.73 (CI: 0.52~1.01)であったが、重大な出血性イベントの発生が、ハザード比2.56 (CI: 1.48~4.43)と有意に高かった。この結果から、アテローム血栓性塞栓後の2次予防には抗凝固療法は有効でない結論された。

### III. 脳卒中後うつ病の治療

脳卒中後の気分障害に関して、患者に対する動機づけのインタビュー (カウンセリングのテクニック) が脳卒中後の気分障害を改善するか検討された。通常の脳卒中治療に加えて、毎週1回、計4回訓練されたセラピストが動機づけのインタビューを受けた群と、それを受けなかった群に振り分けて検討された。3ヵ月後のアンケート調査において、インタビューを受けた群で有意に気分障害がなく、動機づけのインタビューの効果が確認されたとしている<sup>13)</sup>。Williamsら<sup>14)</sup>は188例の脳卒中後の中等度うつ状態の患者に対して、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) を中心とした薬物治療とともに、うつに対する教育を含む積極的なアプローチを行った群と、通常の薬物療法のみを行った群を比較検討した。その結果積極的にアプローチした群の方が12週後のうつ状態の改善度が有意に良好で、再発率が少なかったと報告している。

脳卒中後のうつ病に対して、薬物療法以外の治療法としては、電気けいれん療法 (ECT) と経頭蓋磁気刺激療法がある。電気けいれん療法は40%程度の再発率があり、副作用も20%程度に生じることから、最近ではあまり行われていない。反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) は、侵襲のほとんどない脳刺激治療法であり、うつ病の場合は前頭前野外側部 (dorsolateral prefrontal cortex) を含む神経回路が刺激のターゲットとされている。近年難治性のうつ病に対して、rTMSはECTより有効であったと報告がされている<sup>15)</sup>。

### IV. 再生医療

1999年にピッツバーグ大学で、胚性腫瘍から分化させた神経細胞が慢性期脳梗塞患者基底核に移植され、その安全性が確かめられた。2005年

には間葉系幹細胞が亜急性期中大脳動脈領域梗塞の患者に自家静注移植され、安全性とともに移植群で症状がやや改善する傾向が認められた。いよいよ脳卒中に対する細胞再生医療が現実味を帯びてきている中で、札幌医科大学で行われた脳梗塞患者に対する間葉系幹細胞の静注移植の結果が待たれるところである。

一方、脳卒中モデル動物に細胞移植を行う研究では、神経幹細胞、間葉系幹細胞、臍帯血細胞などの幹細胞を移植に用いてもコントロールに比べて有意な改善を示しており、幹細胞移植療法が効果を示す原因がはっきりしなかった。基礎的に明らかとなった点を述べる。脳出血モデルマウスにヒト不死化間葉系幹細胞を移植すると、移植された出血巣近傍で神経細胞やアストロサイトに分化することが証明され、同時にbrain-derived neurotrophic factor (BDNF)、nerve growth factor (NGF)、vascular endothelial growth factor (VEGF) を始めとする多くの栄養因子を分泌することが組織学的に証明された<sup>16)</sup>。栄養因子の分泌が梗塞ペナンプラ領域での神経細胞死を防ぎ、回復機序を促進させるという仮説に基づき、あらかじめ遺伝子導入により栄養因子を強制発現させた神経幹細胞を梗塞モデルラットに移植する報告がなされ、Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) を導入した神経幹細胞移植は、ラットの神経症状を有意に改善し<sup>17)</sup>、VEGF導入により血管新生が促進され移植細胞の生存も延長させることができた<sup>18)</sup>。細胞移植による改善を支持する他の現象として、移植細胞の遊走を促進する因子が報告された。ケモカインであるstromal cell-derived factor (SDF-1)<sup>19)</sup>や、細胞のホーミングを調節する $\beta_1$ インテグリンが重要な因子として注目を集めている<sup>20)</sup>が、実際のヒト再生医療での症状回復を促進するためには、細胞移植とともに栄養因子も含めて多因子の投与が必要かもしれない。

細胞移植において移植候補となる細胞種としては、拒絶反応が生じないことが重要であり自家移植が理想的である。その意味では、ヒト線維芽細胞に4種類の幹細胞の増殖に関わる転写因子を導入することで多能性幹細胞 (induced pluripotent stem (iPS) cell) を誘導した研究成果は画期的



である<sup>20)</sup>。これまでは多能性幹細胞のソースとしては胚性幹細胞が候補として考えられていたが、それに代わる自家移植のソースとして開発が望まれる。

#### 文 献

- 1) Shuaib, A et al: *N Engl J Med* 357: 562-571
- 2) Furlan, A et al: *Stroke* 37: 1227-1231, 2006
- 3) Diringer, MN et al: *Cerebrovasc Dis* 24: 219-225
- 4) Johnson, P et al: *Cerebrovasc Dis* 23: 156-161
- 5) Mochizuki, S et al: *Lancet* 369: 1431-1439
- 6) Iso, H et al: *Stroke* 38: 1744-1751
- 7) Takahashi, K et al: *Intern Med* 46: 643-648
- 8) Nakayama, M et al: *Nephrol Dial Transplant* 22: 1910-1915
- 9) Sherman, DG: *Stroke* 38: 615-617
- 10) Akins, PT et al: *Stroke* 38: 874-880
- 11) Algra, A: *Lancet Neurol* 6: 115-124
- 12) Watkins, CL et al: *Stroke* 38: 1004-1009
- 13) Williams, LS et al: *Stroke* 38: 998-1003
- 14) McLoughlin, DM et al: *Health Technol Assess* 11: 1-54
- 15) Nagai, A et al: *PLoS ONE* 2: e1272
- 16) Kameda, M et al: *Eur J Neurosci* 26: 1462-1478
- 17) Maurer, MH et al: *Int J Biol Sci* 4: 1-7, 2008
- 18) Wang, Y et al: *Brain Res* 1195: 104-112, 2008
- 19) Ding, DC et al: *Neurobiol Dis* 27: 339-353
- 20) Takahashi, K et al: *Cell* 131: 861-872

### Review/Advances in Neurological Therapeutics (2007). Stroke

Shuhei YAMAGUCHI\*, Hiroaki OGURO\*, Hirokazu BOKURA\*, Atsushi NAGAI\*\*

\* Shimane University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine III  
\*\* Shimane University, Faculty of Medicine, Department of Laboratory Medicine

In 2007 several new trials were reported in acute stroke therapy. A free-radical-trapping agent, NXY-059, was not effective for the treatment of acute ischemic stroke within 6 hours after stroke onset. Desmoteplase is a novel plasminogen activator and its administration between 3 to 9 hours after stroke onset resulted in good reperfusion rate and clinical outcome. Recombinant activated factor VII reduced mortality and poor outcome when administered within 3 hours after intracerebral hemorrhage.

Primary and second prevention for stroke requires very strict control of hypertension. Angiotensin II receptor blocker was effective for primary prevention of stroke. The role of LDL cholesterol as a risk factor of stroke is emphasized and statin is a recommended medication to decrease LDL cholesterol level. Metabolic syndrome and chronic kidney disease have been rec-

ognized as new risk factors for stroke. Regarding the management of post-stroke mood disorder, SSRI did not have enough evidence for its treatment. In addition to medication, patient-counseling and rTMS could be promising tools for treatment of post-stroke depression.

Regenerative medicine to stroke showed some advances. Safety and efficacy were reported in clinical trials of transplantation to stroke patients such as transplantation of human germ cell line-derived neuron and autologous mesenchymal stem cell. Neurotrophic factors released from transplanted cells, stromal cell-derived factor-1 and  $\beta_1$ -integrin were found to play an important role. For the ideal autologous transplantation in future, emerged a new technology to turn human fibroblasts into pluripotent stem cells, so called iPS cells.

# 脳血管疾患克服への将来戦略

## —内 科—

峰松一夫

IRYO Vol. 62 No. 3 (145-147) 2008

### 要旨

国民死因の第3位、要介護性疾患の首位を占める脳血管疾患（脳卒中）は、今後20年間で倍増する可能性がある。脳卒中ユニットや血栓溶解療法などの登場で脳卒中医療は劇的に進歩し、わが国でも全国レベルの対策が始まりつつある。目前に迫った患者急増時代に対処するためには、脳卒中医学研究を推進させ、診療・教育面でも大規模な戦略計画を策定し、その実行を急ぐ必要がある。

キーワード ガイドライン、高齢化、血栓溶解療法、脳卒中ユニット、脳ドック

### はじめに

国民死因の第3位、要介護性疾患の首位を占める脳血管疾患（脳卒中）への対策の究極の目標は、単なる死亡率低下ではなく、脳卒中後遺症からの解放、社会・家庭への完全復帰の達成にある。究極の目標である「全治」を目指して、内科（脳血管内科、神経内科）の立場で今後10年間の診療・研究等の戦略を論ずる。

### 疾病統計からみた脳血管疾患

1951-81年の間、脳卒中は国民死因の第1位であった。ライフスタイルの欧米化、高血圧対策の進歩などにより、死亡率・数は1970年をピークに、世界でも類をみないスピードで低下したが、2003年以降は死亡者数増加に転じている。現在、脳卒中は全死因の12.2%（13.2万人、2005年）を占め、要介護者の1/4-1/3が本疾患を原因とし首位を占めている。

る。

脳卒中は高齢者に多く、かつ高齢者ほど予後不良である。超高齢化の進行するわが国では、今後20年間に患者数が倍増し、大半は介護度の高い後期高齢者によって占められよう。

### 国レベルの脳卒中対策

わが国の脳卒中対策には問題が多い。すなわち、1. 診療実態データの不足、2. 有効な急性期治療法の不足-欠如、3. 医学部での脳卒中教育の欠陥、4. 脳卒中医療供給体制の問題、5. 研究費不足などである。

こうした諸問題の解決に向け、1997年頃より様々な活動が活発化している。すなわち、1. 日本脳卒中協会創設、2. 脳卒中対策議員懇談会の発足、3. 日本脳卒中学会による「対脳卒中国家施策への要望書」提出<sup>1)</sup>、4. 厚生省生活習慣病対策室（当時）「脳卒中対策に関する検討会」中間報告書公

国立循環器病センター 脳血管内科

別刷請求先：峰松一夫 国立循環器病センター 脳血管内科 〒565-8565 大阪府吹田市藤白台5-7-1  
（平成19年6月1日受付、平成19年6月15日受理）

Strategy for Overcoming Cerebrovascular Diseases: Internal Medicine

Kazuo Minematsu

Key Words: guideline, aging, thrombolytic therapy, stroke unit, brain check-up



表<sup>2)</sup>, 5. 「健康フロンティア戦略 (2004年)」における脳卒中死亡率・要介護者減少の数値目標設定, 6. 脳梗塞治療薬 rt-PA (アルテプラゼ) 承認 (2005年10月), 7. 2006年度診療報酬改訂での「脳卒中ケアユニット入院医療管理料」や「脳血管疾患等リハビリテーション料 I, II」の新設, 8. 「改正医療法 (2006年公布)」とその関連法令や「新健康フロンティア戦略 (2007年)」における重要疾患としての脳卒中の名称提示などが挙げられる。

### 脳卒中医学・医療の進歩と 国立循環器病センターの責務

1990年代後半より, 世界レベルで脳卒中医療の劇的な進歩が始まった。脳卒中ユニット: stroke unit (SU) や発症 3 時間以内の脳梗塞に対する血栓溶解療法 (rt-PA 静注による) の優れた転帰改善効果の証明がきっかけである<sup>30)</sup>。一次・二次予防法に関する大規模臨床試験が実施され, エビデンスの蓄積が進んだ。わが国を含む世界各国で, 脳卒中診療ガイドラインが発表された。世界各国で脳卒中関連学会が設立され, 2006年には WHO 公認の世界脳卒中機関: World Stroke Organization (WSO) が発足した。

1977年の開設以来, 国立循環器病センター脳血管内科は, わが国初の大規模脳卒中急性期専用治療棟: stroke care unit (SCU) での診療を押し進め,

世界をリードする臨床研究成果を挙げてきた。今後は, これまで以上に大胆な研究・診療・教育戦略計画を策定し, 関係諸学会・団体・医療機関, さらに行政, 関連業界などとの連携を強化して, これを実行する必要がある。表 1 に国立循環器病センター「循環器病対策10年戦略作業部会脳卒中对策班」がまとめた「今後早急に解決すべき問題点」を列挙する。

### 研究課題

脳卒中医学研究についても, これを積極的に推し進める必要がある。表 2 に, 今後10年間に実施されるべき研究課題をまとめた。これらの課題に対しては, 十分な研究費を集中的に投下すべきである。このうち, 1-2) の「急性期新規治療技術の開発」については, 当科が中心になって rt-PA の国内治験 J-ACT が実施され, その結果に基づいて本薬の国内承認がなされたところである<sup>3)</sup>。また, 1-3) の「無症候性脳病変, 脳血管病変」に関する研究は, わが国独自のシステムである「脳ドック」や二次検診に用いられ始めている頸動脈エコー検査の意義を明確にするものである。

### 診療・教育課題

産官学連携を強化し, かつ脳卒中对策プロジェクト窓口を一本化する必要がある。国立循環器病セン

表 1 わが国の脳卒中医学・医療における解決すべき諸問題

1. 国家レベルでの脳卒中对策への取り組み  
対脳卒中宣言, 脳卒中对策促進法の制定など
2. 国民ならびに医療従事者の脳卒中予防知識の向上, 予防対策の強化
3. 急性期診療体制の基盤整備・再構築  
中核的専門医療機関 (一次脳卒中センター, 総合脳卒中センター) の整備, 脳卒中診療ガイドライン, 脳卒中医療情報ネットワーク構築, 初期対応人材の育成・確保, 脳卒中診療従事者への再教育・生涯教育
4. 切れ目のない脳卒中医療体系 (脳卒中地域連携医療) の構築  
病院前対応→急性期医療→リハビリテーション→再発予防→家庭・社会復帰
5. 脳卒中教育の充実  
医育機関における脳卒中診療部の設置, 臨床医学教育における脳卒中の必修化, 卒後脳卒中教育
6. 研究助成の充実  
疫学・予防医学分野, 社会医学分野, 臨床医学分野, 基礎医学分野

表2 研究課題

1. 臨床研究
  - 1) 従来型脳卒中急性期医療技術の再評価に関する臨床研究
  - 2) 脳卒中急性期新規治療技術の開発と有効性評価に関する臨床研究
  - 3) 無症候性脳・脳血管病変に対する効果的医療対策の確立に関する研究
  - 4) 日本人脳卒中患者の血液凝固特異性に関する研究
  - 5) 脳卒中急性期医療技術・体制の医療経済学的影響に関する研究
  - 6) 脳卒中リハビリテーションのあり方に関する総合的研究
  - 7) 地域完結型脳卒中医療の効果と問題点に関する研究
2. 疫学研究
  - 1) 全日本レベルの脳卒中データベース構築（発症登録と予後追跡調査）
  - 2) 脳卒中遺伝子疫学
3. 開発研究
  - 1) 新たな脳卒中診断機器の開発と技術評価体制の確立
  - 2) 臨床応用可能な動物モデル（ヒト脳卒中に近い疾患モデル）の開発
  - 3) ITやロボット工学を応用した脳卒中診断・治療・リハビリテーション支援技術の開発応用
4. 基礎研究
  - 1) 新たな脳卒中発症要因・機序の解明
  - 2) 脳卒中に対する分子標的治療薬の開発
  - 3) 脳卒中遺伝子工学の確立
  - 4) 脳卒中再生医療技術の創出

ターは、厚生労働省、日本医師会、日本脳卒中学会等関連医学会、日本脳卒中協会、医育機関、独立行政法人国立病院機構等と密接に連携し、かつ中核的な脳卒中医療・研究・教育機関としての使命を果たさなければならない。ミッションの中には、1. 市民への脳卒中教育、啓発活動、情報提供、2. 一般医療従事者を対象とした脳卒中教育、3. 脳卒中専門医療職の人材育成、4. 脳卒中専門医療機関等の整備とその連携の推進、5. 治験、臨床試験の推進、6. 脳卒中医療政策の提言・実行などが含まれる。

冒頭に述べたように、脳卒中により国民・国家の被る被害は、今後20年間にきわめて深刻なレベルに達すると予想される。本稿で概説した「脳卒中对策10年戦略」は、早急に実行に移す必要がある。

#### <謝 辞>

本論文の一部は、平成19年度厚生労働科学研究費補助金循環器疾患等生活習慣病対策総合研究事業「脳卒中地域医療におけるインディケーターの選定と監査システム開発に関する研究（主任研究者：峰

松一夫）」の援助によって作成された。

#### [文献]

- 1) 端和夫. 第23回日本脳卒中学会総会開催にあたって. 脳卒中 1998; 20: 1-5.
- 2) 厚生省保健医療局生活習慣病対策室. 脳卒中对策に関する検討会中間報告書. 平成11年9月.
- 3) Stroke Unit Trialists' Collaboration. Collaborative systematic review of the randomized trials of organized inpatient (stroke unit) care after stroke. BMJ 1997; 314: 1151-9.
- 4) The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. N Engl J Med 1995; 333: 1581-7.
- 5) Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K et al. Alteplase at 0.6mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset. Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT). Stroke 2006; 37: 1810-5.