

201021043A

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化
治療開発に関する研究

平成 22 年度研究報告書

平成 23 年 3 月

主任研究者 長東 一行

(独立行政法人国立循環器病研究センター)

厚生労働科学研究費補助金
循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業

動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化
治療開発に関する研究

平成 22 年度研究報告書

平成 23 年 3 月

主任研究者 長東 一行

(独立行政法人国立循環器病研究センター)

目 次

I 総括研究報告書	1
研究代表者 長束一行 国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長	
II 分担研究報告書	
1. 動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化医療に関する研究 -後ろ向きデータベースの作成と統合データベースの解析-	7
研究分担者 長束一行 国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長	
2. 動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化医療に関する研究 -後ろ向きデータベースの作成-	27
研究分担者 内山真一郎 東京女子医科大学 神経内科 主任教授	
3. 動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化医療に関する研究 -後ろ向きデータベースの作成および微小出血とその後発症した脳出血/ ラクナ梗塞の位置関係-	30
研究分担者 松本昌泰 広島大学大学院脳神経内科学 教授	
研究協力者 大槻俊輔 広島大学病院脳神経内科 診療准教授	
4. 動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化医療に関する研究 -PWV と CAVI と総頸動脈内中膜複合体厚の関係-	35
研究分担者 藤代健太郎 東邦大学医学部 教育開発室 教授	
5. 動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化医療に関する研究 -後ろ向きデータベースの作成-	42
研究分担者 北川一夫 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 准教授	
研究協力者 田中真紀子 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 医員	
6. 動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化医療に関する研究 -後ろ向きデータベースの作成とその解析-	44
研究分担者 竹川英弘 獨協医科大学神経内科 講師	

7. 動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化医療に関する研究 -後ろ向きデータベースの作成-	47
研究分担者 山村 修 福井大学医学部 地域医療推進講座 講師	
8. 動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化医療に関する研究 -後ろ向きデータベースの作成-	49
研究分担者 多賀谷昌史 国立病院機構大阪医療センター脳卒中内科 科長	
9. 動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化医療に関する研究 -都市部一般住民を対象とした動脈硬化の多角的評価による脳卒中予測因子に 関する研究-	51
研究分担者 小久保 喜弘 国立循環器病研究センター予防健診部 医長	
10. 資料	59
11. 関連業績一覧	65

I. 総括研究報告書

総括研究報告書

動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化治療開発に関する研究

研究代表者 長束 一行 国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長

研究要旨：研究初年度である本年度は、多施設での後ろ向きデータベース作成とその解析、前向きデータベースのプロトコル作成と倫理委員会への提出、当センターでの住民健診から得られた動脈硬化の指標と心血管疾患発症との関連についてのデータ解析を行った。動脈硬化の指標となるパラメータを多角的に評価し、特に細動脈硬化の指標として有用なものを探査するために、本年度は後ろ向きに過去2年間に少なくとも頸動脈エコー検査とMRIを施行している脳血管障害患者のデータを収集し、分担研究者からのデータを統合して解析を行った。脳卒中3病型（アテローム血栓性脳梗塞：ATBI、穿通枝梗塞、脳出血）と頸動脈エコー所見（maxIMT、プラークスコア、総頸動脈および内頸動脈の pulsatility index : PI、血管径）および血管の硬さの指標（baPWV、CAVI）との関連を解析したところ、maxIMT、プラークスコアはATBIで高値を示し、PIは脳出血で有意に高値を示した。また、細動脈硬化を反映すると考えられる頭部MRIでの白質病変、頭蓋内微小出血、アルブミン尿と頸動脈のPIは有意に関連していた。これらの結果から、maxIMTとプラークスコアは従来から言われているように粥状硬化を反映するが、頸動脈のPIは細動脈硬化を評価する指標として有用であることが示唆された。血管の硬さを表す指標に関しては、今回収集されたデータでは症例数が少ないため有効な解析が不可能であったため、今後の前向き調査で検討を行う。

研究代表者

長束 一行 国立循環器病研究センター 脳神経内科部長

研究分担者

内山 真一郎 東京女子医科大学 神経内科教授

松本 昌泰 広島大学大学院 脳神経内科学教授

藤代 健太郎 東邦大学医学部医学科 教育開発室教授

北川 一夫 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学准教授

竹川 英宏 獨協医科大学 神経内科講師

山村 修 福井大学医学部 地域医療推進講座講師

多賀谷 昌史 国立病院機構大阪医療センター 脳卒中内科科長

小久保 喜弘 国立循環器病研究センター 予防健診部医長

A. 研究目的

脳卒中の基盤となる動脈硬化は、主として粥状硬化と細動脈硬化に大別される。粥状硬化は画像検査が進歩し、早期から詳細な診断が可能で、治療効果に対するエビデンスも多い。一方、細動脈硬化は、血管径が細いため従来の画像診断技術では評価が困難であり、治療介入の効果に関するエビデンスも乏しい。日本をはじめとするアジア諸国の脳卒中病型は未だに細動脈硬化をもとにしたラクナ梗塞や脳出血が欧米よりも頻度が高いため、細動脈硬化にも注意を払った診断や治療法を確立してゆく必要がある。

本研究の目的は、多角的な動脈硬化の検査指標を組み合わせることで粥状硬化と細動脈硬化を分離して評価可能な指標の組み合わせを見だし、より早期から個々の動脈硬化の特徴に合わせた治療介入が可能となるような *surrogated endpoint* を確立することにある。

B. 研究方法

1) 後ろ向きデータベースの作成と解析

2008年6月から2010年5月までに頸動脈エコー検査および頭部MR検査を行った症例を全国8施設(国立循環器病研究センター、東京女子医科大学、広島大学、東邦大学、大阪大学、獨協医科大学、福井大学、国立病院機構大阪医療センター)で後ろ向きに登録し、国立循環器病研究センターの中央事務局においてデータベースの結合を行った。その中から脳梗塞(穿通枝梗塞、アテローム血栓性脳梗塞)、脳出血の既往のある患者988例を対象とした。脳卒中病型および細動脈硬化を反映する病態と頸動脈エコー、脈波伝搬速度との関連について解析した。頸動脈エコーのパラメータとしては、最大内中膜厚(maxIMT)、プラークスコア、総頸動脈および内頸動脈の末梢血管抵抗(pulsatility index:PI)、総頸動脈径について調査し、脈波伝搬速度はbaPWVまたはCAVIのデータを収集した。

2) 前向きデータベースのプロトコール作成

後ろ向き調査のみでは、特に脈波伝播速度などのデータ欠損が多く、データの再現性や治療による変化を調査するために前向き調査を計画し、プロトコールを作成、班会議で議論の後、プロトコールを確定させた。

3) 都市部一般住民を対象とした動脈硬化の多角的評価による脳卒中予測因子に関する研究

小久保班員がこれまでにに行っているコホート研究の一環として、都市部一般住民3295名を対象に、健康審査に合わせて脈波伝搬速度を計測し、背景因子との検討を行った。

(倫理面への配慮) 結果

この研究は、国立循環器病研究センター倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議される。また研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮を行う。

調査は、個人名が特定できない形で集計し、本研究の目的のみに使用する。この調査に参加することによって患者の個人情報外部へ漏れたりプライバシーが侵害されたりすることが無いよう

に留意する。

C. 研究成果

1) 後ろ向きデータベースの作成と解析

全国8施設で後ろ向きにデータを収集し、中央事務局においてデータの統合と解析を行ったが、個々の施設で施設内データの独自の解析も行われた。広島大学の松本班員らは、MRIでの微小出血所見に注目し、その後発症した脳出血、ラクナ梗塞の位置について検討した。その結果、微小出血所見が認められていた例ではその後脳出血が同部位に発症する頻度がラクナ梗塞よりも有意に高いことを報告した。またさらに深部と皮質下で一致率が異なることも発見している。

東邦大学の藤代班員は、大動脈脈波速度とCAVIおよび総頸動脈IMTとの関連について検討した。その結果、大動脈脈波速度とCAVIには高い相関が認められることを明らかにした。一方、総頸動脈のIMTおよびプラークスコアと大動脈脈波速度の相関は弱く、大動脈の硬さと粥状硬化の指標とは異なる病態を反映している可能性を示した。

後ろ向きデータベースの解析結果の詳細は、主任研究者長束の分担研究報告に記載しているため、総括報告書ではその概要について報告する。

まず脳卒中病型をアテローム血栓性脳梗塞、穿通枝梗塞、脳出血の3病型に分類して、頸動脈エコーから得られた動脈硬化のパラメータおよびbaPWV・CAVIとの関連について単変量で検討した。その結果、頸動脈エコーの粥状硬化を反映すると考えられているmaxIMTおよびプラークスコアはアテローム血栓性脳梗塞で高値を示したのに対して、総頸動脈および内頸動脈のPIは脳出血で有意に高値を示した。baPWVおよびCAVIは脳卒中の3病型間では有意な差が認められなかった。さらにロジスティック解析で年齢、性別、体重で補正しても、maxIMT、プラークスコア、総頸動脈と内頸動脈のPIがそれぞれ単独で病型を区別するために有用なパラメータであることが推測された。

続いて細動脈硬化を反映すると考えられる所見である、MRIでの白質病変、頭蓋内微小出血、アルブミン尿と頸動脈エコーのパラメータとの関連について検討した。その結果、maxIMTやプラークコアのような粥状硬化を反映するパラメータは、白質病変・微小出血・アルブミン尿とはほとんど関連が認められず、総頸動脈および内頸動脈のPIと有意な関連が認められた。

2) 前向きデータベースのプロトコール作成

前向き調査は、後ろ向き調査で収集した項目に加え、計測可能な症例では経頭蓋ドプラーによる中大脳動脈のPI計測と、息こらえテストを加えた。息こらえテストは経頭蓋ドプラーで連続的に中大脳動脈の血流速度を観察しながら、20秒以上の息こらえをして、CO₂上昇に伴う末梢血管の反応性を評価する方法で、非侵襲的に安価に血管反応性を評価できる優れた方法である。同意説明を行い、承諾後にデータ収集を行う。また再現性や治療効果の評価が可能であるかについて検討するため、可能な症例には1年後の再検を行う。班会議で検討後、国立循環器病研究センターではこのプロトコールを倫理委員会に提出し(資料1)、2011

年1月14日に承認を得、すでに登録を開始している。

3) 都市部一般住民を対象とした動脈硬化の多角的評価による脳卒中予測因子に関する研究
小久保班員が baPWV と背景因子との関連について解析した。その結果、都市部一般住民では baPWV に年齢と血圧の寄与率が極めて高いことが明らかとなった。この結果より baPWV を動脈硬化の指標とする場合には年齢と血圧の調整が必要であることが明らかとなった。

D. 考察

1) 後ろ向きデータベースの作成と解析

988 例という多数例のデータベースが作成され、種々の解析を行った。その結果、アテローム血栓性脳梗塞は頸動脈エコーの粥状硬化を反映する指標 (maxIMT とプラークスコア) が高値を示し、脳出血では末梢頸官抵抗を反映する総頸動脈と内頸動脈の PI が高値を示した。単変量解析では、穿通枝梗塞とアテローム血栓性脳梗塞の間で PI に関して有意差が認められなかったが、今回の招集されたデータは後ろ向きで病名が主治医の判断により決定されていて、穿通枝梗塞とアテローム血栓性脳梗塞の診断根拠が明らかでない症例が含まれていたり、branch athermanous disease も穿通枝梗塞として同一に取り扱った影響があるかもしれない。しかし他の細動脈硬化を反映すると考えられている MRI での白質病変、頭蓋内微小出血、アルブミン尿と頸動脈の PI に有意な関連が同時に求められてことは興味深い。頸動脈の血流波形から得られる PI はこれまであまり指標として重視されてきていないため、あまりまとまった報告がない。PI には心臓弁膜症や心機能が関与するために、他の因子についても考慮が必要であるが、最近の超音波診断装置で自動的に測定される指標であり、もっと活用できるのではないかと思われる。今後前向き調査によりさらに細動脈硬化との関連性が明らかになるものと考えている。

2) 前向きデータベースのプロトコール作成

前向き調査には経頭蓋ドプラーの項目と、1年後の再検を加えた。経頭蓋ドプラーは簡便で、無侵襲で、安価であるという大きな利点を持っているが、全国的な普及率はまだ低く、日本人では側頭ウインドウから超音波が入りにくいという大きな課題もある。今回の前向き調査でもデータが取れる症例は限られているが、その有用性が証明できれば若年者に応用して、早期からの治療介入の評価にも応用できると考えている。

1年後の再検では、慢性期症例で指標の再現性、急性期例で治療の影響が評価できるかについて検討を行ってゆく予定である。

3) 都市部一般住民を対象とした動脈硬化の多角的評価による脳卒中予測因子に関する研究
小久保班員による吹田市でのコホート研究はこれまで長期間にわたるデータの蓄積があり、頸動脈エコーに関しても多くの重要な報告を行っている。今回の PWV に関する検討は今後の前向き調査の解析にも欠かせない情報であり、コントロール群としての対比も可能となるので、次年度からの計画に盛り込む予定である。これらのコホートは今後も継続して追跡

されていくので、PWV および頸動脈エコーのデータがどのように脳血管障害発症と関連してゆくのか、明らかにされてゆくものと考えている。

E. 結論

1) 後ろ向き調査により、脳卒中病型および細動脈硬化により生じる病態と、頸動脈エコーから得られるパラメータ、血管の硬さを示すパラメータとの関連について解析した。MaxIMT およびプラークスコアは粥状硬化を反映し、総頸動脈と内頸動脈の PI は細動脈硬化を反映することが示唆された。

2) 前向き調査のプロトコールを作成し、登録を開始した。前向き調査では、検査として経頭蓋ドプラーを追加して、頭蓋内の血管抵抗性および脳血管反応性についても評価を行う。また可能な症例では1年後に再検し、再現性や治療効果の評価が可能かどうかを評価する。

3) 吹田市のコホート研究にて、一般住民ではPWVの背景因子として年齢と血圧が大きな影響を与えることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

「関連業績一覧」に一括して記載

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

II. 分担研究報告書

動脈硬化の多角的評価による脳卒中個別化治療開発に関する研究

—後ろ向きデータベースの作成と統合データベースの解析—

研究分担者 長東 一行 国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長

研究要旨：動脈硬化の指標となるパラメータを多角的に評価し、特に細動脈硬化の指標として有用なものを探索するために、本年度は後ろ向きに過去2年間に少なくとも頸動脈エコー検査とMRIを施行している脳血管障害患者のデータを収集し、分担研究者からのデータを統合して解析を行った。脳卒中3病型（アテローム血栓性脳梗塞：ATBI、穿通枝梗塞、脳出血）と頸動脈エコー所見（maxIMT、プラークスコア、総頸動脈および内頸動脈の *pulsatility index* : PI、血管径）および血管の硬さの指標（baPWV、CAVI）との関連を解析したところ、maxIMT、プラークスコアは ATBI で高値を示し、PI は脳出血で有意に高値を示した。また、細動脈硬化を反映すると考えられる頭部 MRI での白質病変、頭蓋内微小出血、アルブミン尿と頸動脈の PI は有意に関連していた。これらの結果から、maxIMT とプラークスコアは従来から言われているように粥状硬化を反映するが、頸動脈の PI は細動脈硬化を評価する指標として有用であることが示唆された。血管の硬さを表す指標に関しては、今回収集されたデータでは症例数が少ないため有効な解析が不可能であったため、今後の前向き調査で検討を行う。

A. 研究目的

脳卒中の基盤となる動脈硬化は、主として粥状硬化と細動脈硬化に大別される。粥状硬化は画像検査が進歩し、早期から詳細な診断が可能で、治療効果に対するエビデンスも多い。一方、細動脈硬化は、血管径が細いため従来の画像診断技術では評価が困難であり、治療介入の効果に関するエビデンスも乏しい。日本をはじめとするアジア諸国の脳卒中病型は未だに細動脈硬化をもとにしたラクナ梗塞や脳出血が欧米よりも頻度が高いため、細動脈硬化にも注意を払った診断や治療法を確立してゆく必要がある。

本研究の目的は、アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、脳出血症例を対象に、頸動脈エコーのみで得られる指標（内中膜厚、プラークスコア、総頸動脈および内頸動脈の *pulsatility index*）、脈波伝播速度、脳血管反応性を多施設で前向きに調査・集計し、各病型との関連性について解析し、細動脈硬化を特異的に評価可能な指標を探索することである。

B. 研究方法

2008年6月から2010年5月までに頸動脈エコー検査および頭部MR検査を行った症例を全国8施設で後ろ向きに登録し、その中から脳梗塞（穿通枝梗塞、アテローム血栓性脳梗塞）、

脳出血の既往のある患者 988 例を対象とした。評価項目として性別、年齢、身長、体重、頸動脈エコーの maxIMT、プラークスコア、総頸動脈径、総頸および内頸動脈血流波形の pulsatility index(以下 PI)、脈波伝播速度 (baPWV) または CAVI と脳卒中病型との関連について解析した。

(倫理面への配慮) 結果

この研究は、国立循環器病研究センター倫理委員会で研究計画書の内容及び実施の適否等について、科学的及び倫理的な側面が審議される。また研究計画の変更、実施方法の変更が生じる場合には適宜審査を受け、安全性と人権に最大の配慮を行う。

調査は、個人名が特定できない形で集計し、本研究の目的のみに使用する。この調査に参加することによって患者の個人情報外部へ漏れたりプライバシーが侵害されたりすることが無いように留意する。

C. 研究成果

【それぞれの検査項目のデータ数】

988 例中、穿通枝梗塞は 387 例 (39.2%)、アテローム血栓性脳梗塞は 445 例 (45%)、脳出血は 156 例 (15.8%) であった。後ろ向きデータであるので、全ての項目が収集出来ないため、項目毎のデータの欠損値を調べ表 1 に示した。一般的な動脈硬化の危険因子に関する項目は、高血圧、糖尿病、高脂血症の既往に関しては 100% データが収集されていたが、体重、喫煙、飲酒に関しては 21-26% の欠損値が見られた。頸動脈エコーの項目に関しては、PI の欠測が 10-12% に見られたが、プラークスコアは 100% 計測されていた。一方脈波伝播速度に関しては、同時に施行している症例数は少なく、baPWV または CAVI を施行している症例はそれぞれ 10% 程度に過ぎなかった。

【母集団の基礎統計】

危険因子の頻度と年齢分布を図 1 に示す。性別では男性が 68%、平均年齢は 70 才 (38-98 才)、高血圧は 78%、高脂血症は 51%、糖尿病は 33% に認められた。飲酒、喫煙習慣のないものは半数以上であった。

図 2 に頸動脈エコーから得られたパラメータの分布を示した。maxIMT の平均は、1.7mm、プラークスコアの平均は 4.7、総頸動脈 PI は 1.59、内頸動脈 PI は 1.06、総頸動脈は 7.6mm であった。

頭部 MR からのパラメーターでは、頭蓋内に 50% 以上の狭窄性病変を有する症例は 42%、白質病変は Frazekas の分類で 0 が 13%、1 が 37%、2 が 25%、3 が 18%、4 が 5%、微小出血は無しが 53%、5 個以下が 17%、5 個以上が 17% であった。

【単変量での関連】

まず全症例での脳卒中病型と単変量のパラメータとの関連について解析した。maxIMT との関連では、アテローム血栓性脳梗塞、穿通枝梗塞、脳出血の順にそれぞれが有意差を持って値は小さくなっていた (図 3-1)。プラークスコアはアテローム血栓性脳梗塞群が残りの 2 群に対して有意に値が大きかったが、穿通枝梗塞と脳出血間には有意差がなかった (図 3-2)。

一方 PI に関しては、総頸動脈、内頸動脈ともに脳出血群の値が他の 2 群に対して有意に高く、アテローム血栓性の脳梗塞と穿通枝梗塞群間には差がなかった (図 3-3, 3-4)。総頸動脈血管径に関しては 3 群間で有意差は認められなかった (図 3-5)。また baPWV および CAVI に関しては、3 群間での有意差は認められなかった (図 4, 5)。

【多変量解析】

ロジスティック解析により、年齢、maxIMT、プラークスコア、総頸動脈の IP、内頸動脈の PI、総頸動脈径を説明変数として、脳梗塞の病型分類のために有効な変数は、maxIMT、内頸動脈の PI、年齢、総頸動脈径、総頸動脈の PI が有意な項目として選択された (図 6)。baPWV、CAVI は施行例が少ないため、全体のロジスティック解析では有意な項目とはならなかった。

【年齢による層別解析】

脈波伝搬速度に関して、全項目で年齢との強い相関を示したため、年齢による層別解析を行った。年齢層は 40-60 才、60-75 才、76 才以上の 3 群に層別した。年齢による層別解析を行うと baPWV は 60-75 才の群において、CAVI は 76 才以上の群において、アテローム血栓性脳梗塞群に対して脳出血、穿通枝梗塞群が有意に高値であった。総頸動脈径は有意差を認めなかったものの、60-75 才の男性、76 才以上の群で脳出血、穿通枝梗塞群が太い傾向にあった (図 7)。

【細動脈硬化と関連する病態と頸動脈指標との関係】

細動脈硬化と関連する病態として、今回のデータベースでは白質病変、頭蓋内微小出血、アルブミン尿についてもデータを収集している。頸動脈の指標との関連について統計処理を行ったところ、これらの細動脈硬化に起因すると考えられる病態は、頸動脈の粥状硬化を反映するパラメータとはほとんど有意な関連が無かったのに対して、総頸動脈および内頸動脈の PI とは全ての項目で有意な関連性があるという結果であった (表 2)。

D. 考察

今回は後ろ向きデータベースの作成により、脳卒中病型や細動脈硬化に関連する病態と、主に頸動脈から得られるパラメータがどのように関連していて、粥状硬化と細動脈硬化を分けて評価できるかどうかについて検討した。全国 8 施設から 988 例のデータが収集出来、まずそれぞれのパラメータの基本統計について検討した。各施設で収集しているパラメータにはかなりの差があると想像していたが、頸動脈のパラメータについては、ほぼ 9 割以上の症例で、maxIMT、プラークスコア、総頸動脈径、総頸動脈と内頸動脈の PI が計測されており、頸動脈エコー検査の標準化が浸透していることが明らかとなった。

一方、動脈の硬さを計測する baPWV と CAVI は全体の 1 割程度でしか施行されておらず、今回のデータだけでは症例数が少なく十分な検討が出来なかった。また baPWV と CAVI は血管の硬さを評価する方法であるが、各施設にはどちらか片方の装置しか無く、特に CAVI は計算式の係数が企業秘密となっているため換算が不可能であるため、それぞれを集合して

一つのパラメータとして扱うことが不可能であった。

年齢の平均は 70 才で、高血圧、糖尿病、高脂血症など危険因子の頻度もこれまでの報告と大きな差はなかった。頸動脈エコーのパラメータ (maxIMT, プラークスコア、総頸動脈と内頸動脈の PI、総頸動脈径) は全て一峰性の分布で、大きな偏りはなかった。baPWV、CAVI に関しては、異常高値と低値がわずかであるが存在するため、はずれ値の扱いを決めておく必要があると考えられた。

脳卒中病型は、アテローム血栓性脳梗塞、穿通枝梗塞、脳出血の 3 病型に分け、まず頸動脈エコーで得られるパラメータとの単変量解析を行った。その結果 maxIMT は脳卒中 3 病型それぞれの間で有意差が認められ、プラークスコアはアテローム血栓性脳梗塞群が他の 2 群に対して有意に大きく、総頸動脈と内頸動脈の PI は脳出血が他の 2 群に対して有意に大きいことが示された。総頸動脈径、baPWV、CAVI は全体の単変量解析では 3 群間に有意差が認められなかった。これらの結果より、maxIMT は 3 病型を分類するパラメータとして最も優れている可能性があること、総頸動脈と内頸動脈の PI は脳出血を他の群と区分するために有用であることが推測された。

頸動脈エコーから得られるパラメータ、baPWV、CAVI は年齢、身長、体重、性別など多くの因子により影響を受けるため、多変量解析により 3 群を分類するのに有用なパラメータの検索を行った。ロジスティック解析では年齢、性別、体重で補正しても、maxIMT、プラークスコア、総頸動脈と内頸動脈の PI がそれぞれ単独で病型を区別するために有用なパラメータであることが推測された。

baPWV、CAVI に関しては年齢との相関が大きかったため年齢での層別解析を行ない、ある群では 3 病型で差が出る傾向が認められたが、やはり絶対数が少ないため有意差は出なかった。血管の硬さのパラメータの関与に関しては、前向き調査での再検討が必要と考えられた。

今回収集したデータには、他の細動脈硬化と関連した病態を示す項目として、白質病変、頭蓋内微小出血、アルブミン尿を調査している。これら細動脈硬化に起因すると考えられている所見は、頸動脈の粥状硬化を反映する指標とはほとんど関連しておらず、総頸動脈および内頸動脈の PI と有意な関連が見られたことから、やはり頸動脈エコーのパラメータのみでも、粥状硬化と細動脈硬化の影響を分離して評価できる可能性が示唆された。

E. 結論

後ろ向き調査により、全国 8 施設より 988 例の脳卒中症例のデータを収集して、脳卒中病型および細動脈硬化により生じる病態と、頸動脈エコーから得られるパラメータ、血管の硬さを示すパラメータとの関連について解析した。MaxIMT およびプラークスコアは粥状硬化を反映し、総頸動脈と内頸動脈の PI は細動脈硬化を反映することが示唆された。血管の硬さを示す指標との関連は計測している症例が少なかつたため明らかとはならなかった。今後前向き調査により、血管の硬さに関する指標との関連を解明する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 長束一行 「特集 Technique 高血圧患者の頸動脈エコー検査」 *Vascular Lab* 2010 7: 32-35, 2010.
- 2) 長束一行 「特集 頸部血管超音波検査ガイドライン」 *Vascular Lab* 7: 132-137, 2010.
- 3) 長束一行 「2.社会的調整」 脳卒中レジデントマニュアル 峰松一夫監修、横田千晶編集 中外医学社 267-275, 2010.
- 4) 長束一行 「頸動脈病変の評価—プラークの分類・プラークスコア」 頸動脈エコー法の臨床 撮り方と読み方 山崎義光編集、新興医学出版社 42-44, 2010.
- 5) 長束一行 「頸動脈エコーによる内膜中膜複合体肥厚度の測定」日本医事新報 4490: 65-68, 2010.
- 6) 長束一行 「抗血栓薬の不应症（レジスタンス）」 脳と循環 15: 150-152, 2010.
- 7) 長束一行 「頸動脈エコーの実際と臨床意義」 大阪府内科医会会誌 19: 126-132, 2010.
- 8) 長束一行 「頸動脈エコーの実際と臨床意義」 大阪府内科医会会誌 19: 126-132, 2010.
- 9) 富井康宏、上原敏志、上ノ町かおり、谷岡真衣、大島明子、長束一行、峰松一夫 「都市部二次医療圏における脳卒中患者の嚥下評価と栄養管理の実態。—急性期病院と回復期リハビリテーション病棟の比較—」 日摂食嚥下リハ会誌 14: 258-264, 2010.

2. 学会発表

- 1) R. Dojiri, H. Uno, K. Kajimoto, K. Konaka, H. Moriwaki, K. K. Miyashita, K. Nagatsuka, H. Naritomi: How commonly is stroke found in patients with isolated vertigo/dizziness attack? XIX. European Stroke Conference 5.25-28, 2010, Barcelona, Spain.
- 2) A. Watanabe, M. Oomura, H. Uno, K. Kajimoto, K. Konaka, Y. Tadokoro, A. Umesaki, K. Miyashita, K. Nagatsuka, H. Naritomi: Clinical features of toilet-related stroke. XIX. European Stroke Conference 5.25-28, 2010, Barcelona, Spain.
- 3) T. Tanaka, H. Yamamoto, A. Kada, T. Ura, N. Ohta, S. Miyata, T. Miyata, K. Nagatsuka: Influence of renal impairment and genetic subtypes to warfarin control. XIX. European Stroke Conference 5.25-28, 2010, Barcelona, Spain.
- 4) H. Moriwaki, H. Niki, Y. Yamamoto, Y. Manabe, H. Nishimura, N. Metoki, S. Takagi, B. Mihara, K. Nagatsuka, H. Naritomi; STOP-BAD Group: Early Predictors and Therapeutic Strategies in Patients with Progressive-Type Lacunar Infarction: A Prospective, Multi-Centered, Observational Study. International Stroke Conference 2011 Feb.9-11, 2011 Los Angeles, California.

- 5) T. Tanaka, H. Kanki, A. Watanabe, R. Doijiri, M. Sawada, M. Yasui, M. Uemura, K. Nagatsuka: Validation Of New Ultrasound Parameters For Assessment Of The Collateral Pathway Through The Ophthalmic Artery In Internal Carotid Artery Occlusion. International Stroke Conference 2011 Feb.9-11, 2011 Los Angeles, California

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 データベースの欠損値数

危険因子の項目 頸部エコーおよび
脈波伝搬速度の項目 頭部MRの項目

項目	欠側 値数	(%)
身長	213	22
体重	212	21
高血圧の 既往	0	0
糖尿病の 既往	0	0
高脂血症 の既往	0	0
喫煙	260	26
飲酒	257	26

項目	欠側 値数	(%)
maxIMT	63	6
プラーク スコア	0	0
総頸動脈 径	60	6
総頸動脈 の pulsatility index	96	10
内頸動脈 の pulsatility index	115	12
脈波伝搬 速度 baPWV	864	87
CAVI	874	88

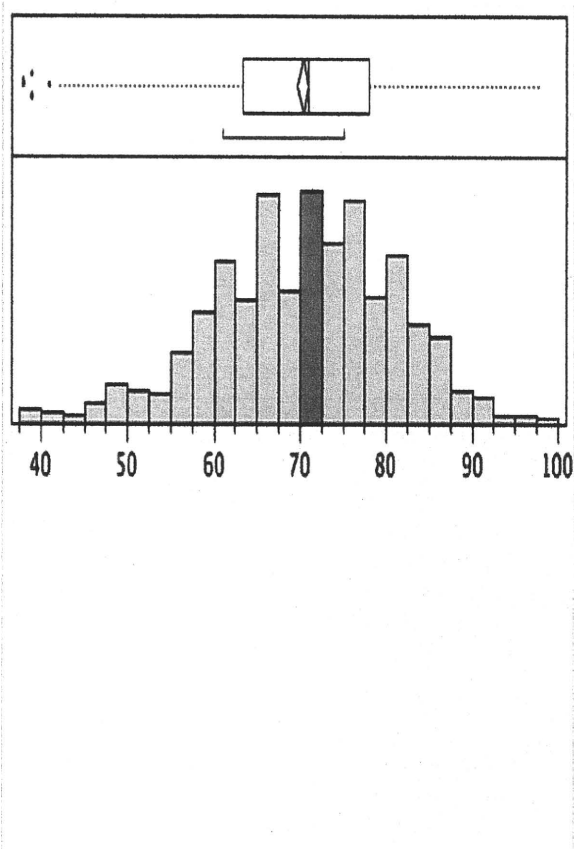
項目	欠側 値数	(%)
頭蓋内頸 動脈狭窄	2	0
白質病変	96	10
微小出血	350	35

図1 データベースの基本統計値

危険因子の頻度

項目	頻度(%)
性別(男性)	68
高血圧	78
高脂血症	51
糖尿病	33
喫煙(-)	50
飲酒(-)	56

年齢分布



▼ 分位点

100.0%	最大値	98
99.5%		94.055
97.5%		88.275
90.0%		83
75.0%	4分位点	78
50.0%	中央値	71
25.0%	4分位点	63.25
10.0%		58
2.5%		48
0.5%		39
0.0%	最小値	38

▼ モーメント

平均	70.293522
標準偏差	10.337902
平均の標準誤差	0.3288925
平均の上側95%信頼限界	70.938931
平均の下側95%信頼限界	69.648113
N	988

図2 頸動脈エコーからの各項目の基本統計量

