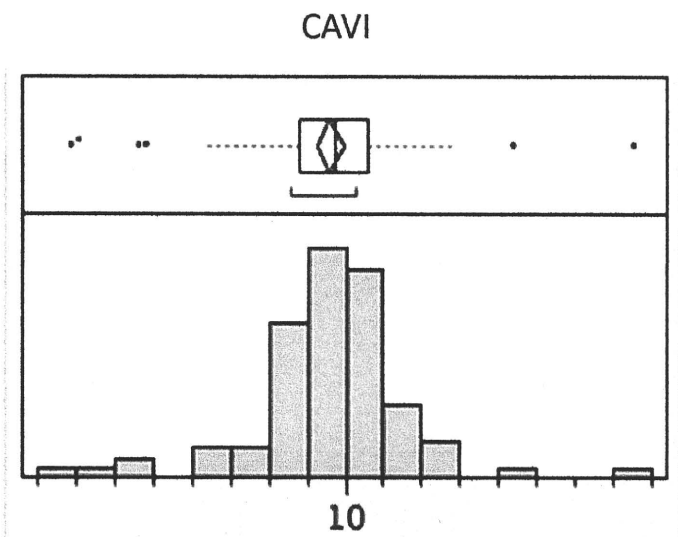
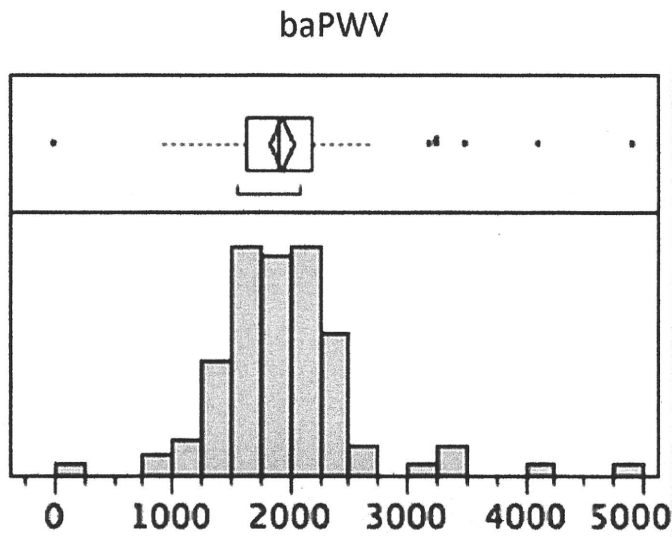


図3 脈波伝搬速度の基本統計量



▼ 分位点

100.0%	最大値	4913
99.5%		4913
97.5%		3476.08
90.0%		2402.6
75.0%	4分位点	2188
50.0%	中央値	1893.5
25.0%	4分位点	1623.25
10.0%		1383.6
2.5%		979.975
0.5%		0
0.0%	最小値	0

▼ モーメント

平均	1936.7951
標準偏差	578.33356
平均の標準誤差	52.35986
平均の上側95%信頼限界	2040.4552
平均の下側95%信頼限界	1833.1349
N	122

▼ 分位点

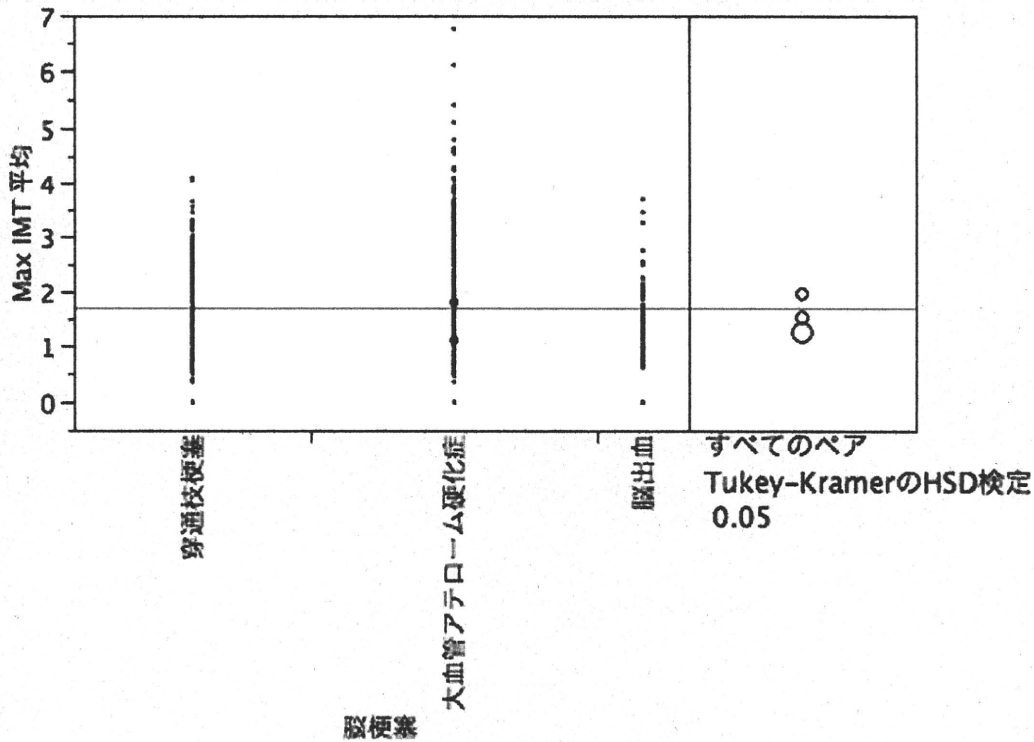
100.0%	最大値	17.55
99.5%		17.55
97.5%		13
90.0%		11.425
75.0%	4分位点	10.6125
50.0%	中央値	9.7
25.0%	4分位点	8.775
10.0%		7.75
2.5%		4.45625
0.5%		2.9
0.0%	最小値	2.9

▼ モーメント

平均	9.5921053
標準偏差	1.8905398
平均の標準誤差	0.1770653
平均の上側95%信頼限界	9.9429035
平均の下側95%信頼限界	9.241307
N	114

図3-1 脳卒中病型と頸動脈のパラメーター

IMT



欠測値の行 63

▼ 平均の比較

▼ Tukey-KramerのHSD検定を使ったすべてのペアの比較

q* 2.34750
Alpha 0.05

Abs(Dif)-LSD

	大血管アテローム硬化症	穿通枝梗塞	脳出血
大血管アテローム硬化症	-0.142	0.289656	0.512626
穿通枝梗塞	0.289656	-0.15603	0.06874
脳出血	0.512626	0.06874	-0.25187

値が正の場合、ペアになっている平均の間に有意差があることを示

します。

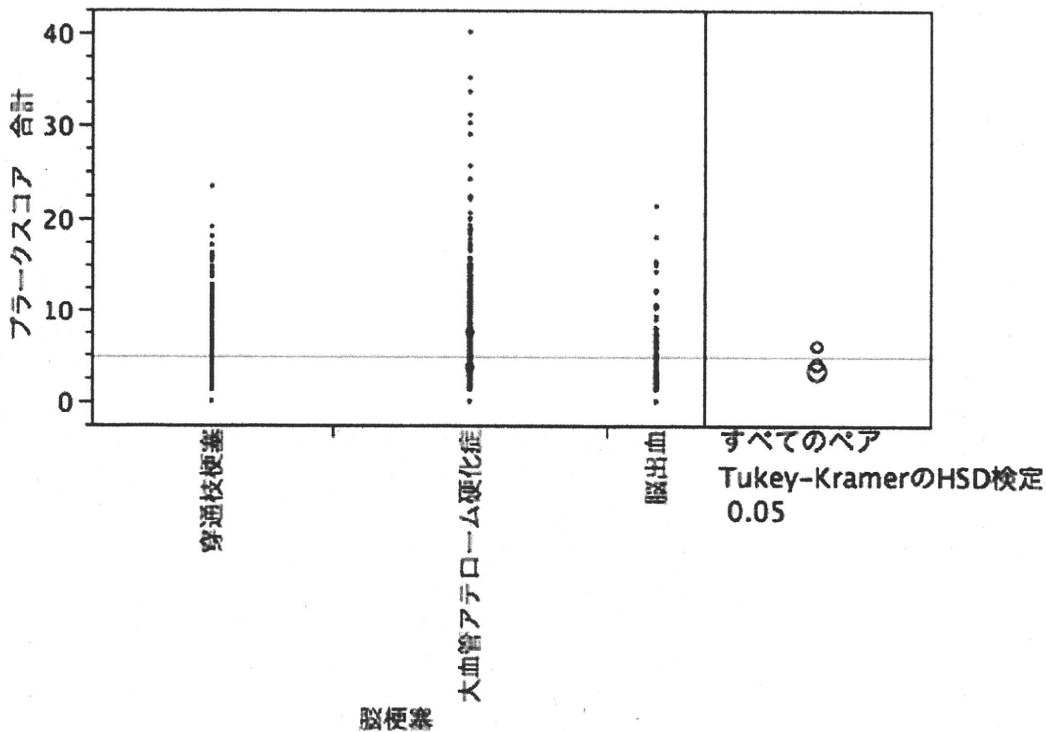
水準	平均
大血管アテローム硬化症 A	1.9627030
穿通枝梗塞 B	1.5238655
脳出血 C	1.2456204

同じ文字でつながっていない水準は有意に異なります。

水準	- 水準	差	差の標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	p値
大血管アテローム硬化症	脳出血	0.7170826	0.0870954	0.5126262	0.9215390	<.0001*
大血管アテローム硬化症	穿通枝梗塞	0.4388375	0.0635492	0.2896557	0.5880192	<.0001*
穿通枝梗塞	脳出血	0.2782451	0.0892461	0.0687401	0.4877502	0.0053*

図3-2 脳卒中病型と頸動脈のパラメーター

プラークスコア



▼ 平均の比較

▼ Tukey-KramerのHSD検定を使ったすべてのペアの比較

q* Alpha
2.34726 0.05

Abs(Dif)-LSD

	大血管アテローム硬化症	穿通枝梗塞	脳出血
大血管アテローム硬化症	-0.84078	1.120122	1.515506
穿通枝梗塞	1.120122	-0.90158	-0.49881
脳出血	1.515506	-0.49881	-1.42004

値が正の場合、ペアになっている平均の間に有意差があることを示します。

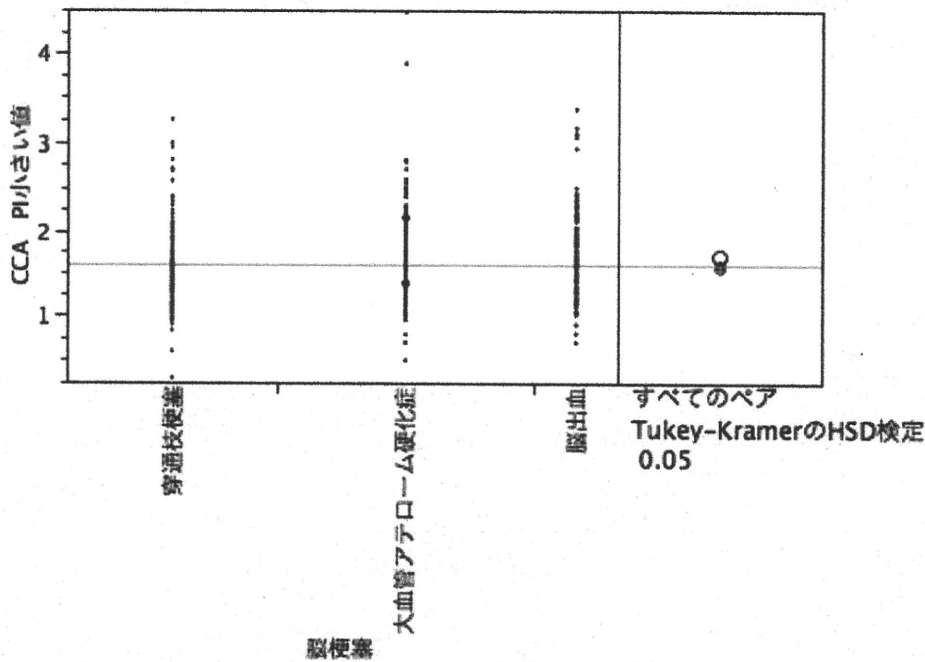
水準	平均
大血管アテローム硬化症 A	5.9189663
穿通枝梗塞 B	3.9271318
脳出血 B	3.2365385

同じ文字でつながっていない水準は有意に異なります。

水準	- 水準	差	差の標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	p値
大血管アテローム硬化症	脳出血	2.682428	0.4971432	1.51551	3.849350	<.0001*
大血管アテローム硬化症	穿通枝梗塞	1.991835	0.3713751	1.12012	2.863547	<.0001*
穿通枝梗塞	脳出血	0.690593	0.5067207	-0.49881	1.879996	0.3609

図3-3 脳卒中病型と頸動脈のパラメーター

総頸動脈のPI



欠測値の行 96

平均の比較

Tukey-KramerのHSD検定を使ったすべてのペアの比較

	q*	Alpha	
	2.34764	0.05	
Abs(Dif)-LSD			
	脳出血	大血管アテローム硬化症	穿通枝梗塞
脳出血	-0.11566	0.005951	0.046975
大血管アテローム硬化症	0.005951	-0.06581	-0.02584
穿通枝梗塞	0.046975	-0.02584	-0.07288

値が正の場合、ペアになっている平均の間に有意差があることを示します。

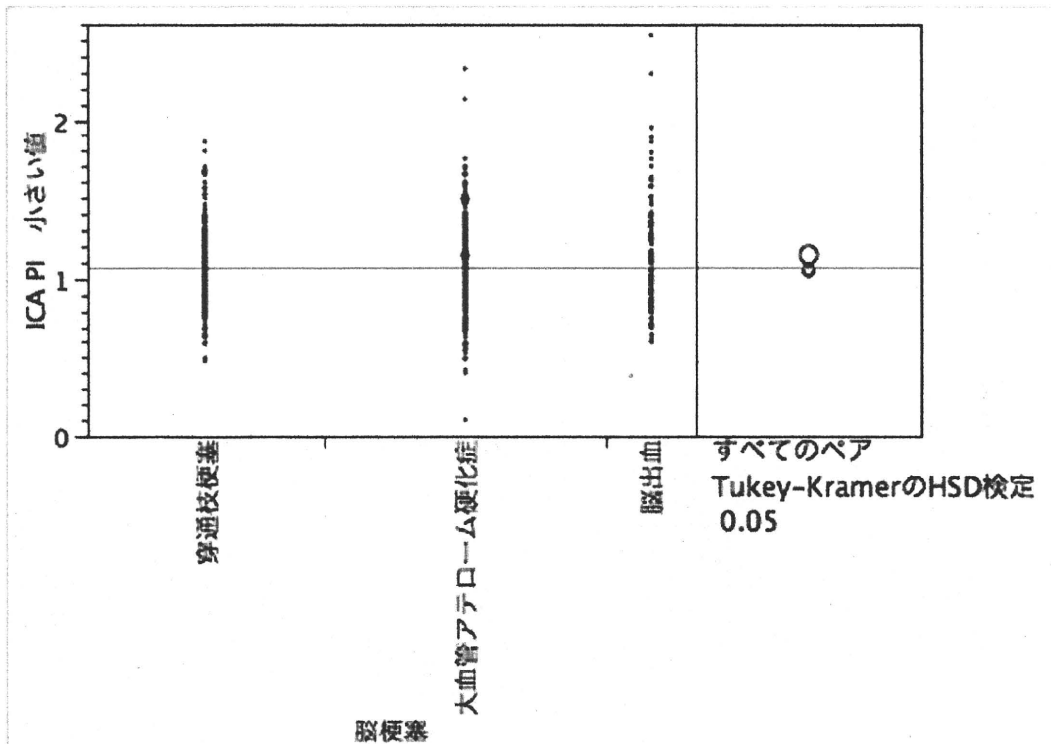
水準	平均
脳出血	A 1.6940741
大血管アテローム硬化症	B 1.5940264
穿通枝梗塞	B 1.5504324

同じ文字でつながっていない水準は有意に異なります。

水準	- 水準	差	差の標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	p値
脳出血	穿通枝梗塞	0.1436417	0.0411763	0.046975	0.2403089	0.0015*
脳出血	大血管アテローム硬化症	0.1000477	0.0400813	0.005951	0.1941441	0.0340*
大血管アテローム硬化症	穿通枝梗塞	0.0435940	0.0295765	-0.025841	0.1130291	0.3040

図3-4 脳卒中病型と頸動脈のパラメーター

内頸動脈のPI



欠測値の行 115

▼ 平均の比較

▼ Tukey-KramerのHSD検定を使ったすべてのペアの比較

q* 2.34773
Alpha 0.05

Abs(Dif)-LSD

	脳出血	穿通枝梗塞	大血管アテローム硬化症
脳出血		-0.07922	0.026442
穿通枝梗塞	0.026442		-0.04875
大血管アテローム硬化症	0.038857	-0.03577	

値が正の場合、ペアになっている平均の間に有意差があることを示します。

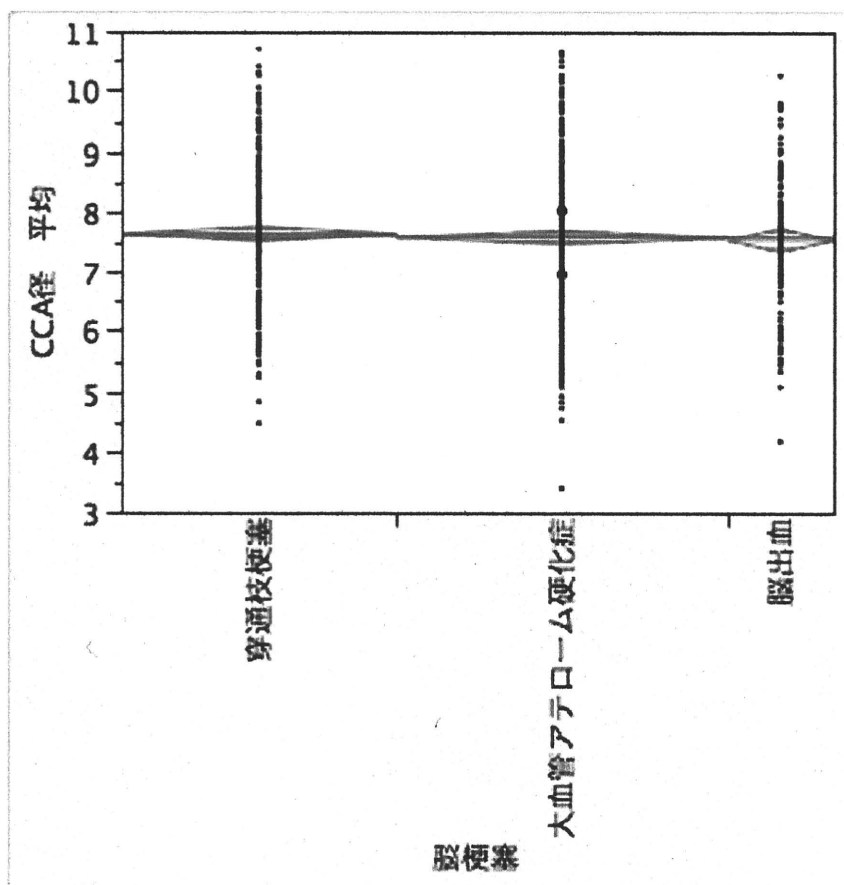
水準	平均
脳出血	A 1.1443047
穿通枝梗塞	B 1.0520917
大血管アテローム硬化症	B 1.0412260

同じ文字でつながっていない水準は有意に異なります。

水準	- 水準	差	差の標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	p値
脳出血	大血管アテローム硬化症	0.1030786	0.0273548	0.038857	0.1673003	0.0005*
脳出血	穿通枝梗塞	0.0922130	0.0280149	0.026442	0.1579843	0.0030*
穿通枝梗塞	大血管アテローム硬化症	0.0108657	0.0198647	-0.035771	0.0575025	0.8480

図3-5 脳卒中病型と頸動脈のパラメーター

総頸動脈径



欠測値の行 60

▼ 一元配置の分散分析

▼ あてはめの要約

R2乗	0.000945
自由度調整R2乗	-0.00122
誤差の標準偏差(RMSE)	1.17079
応答の平均	7.598082
オブザベーション(または重みの合計)	928

▼ 分散分析

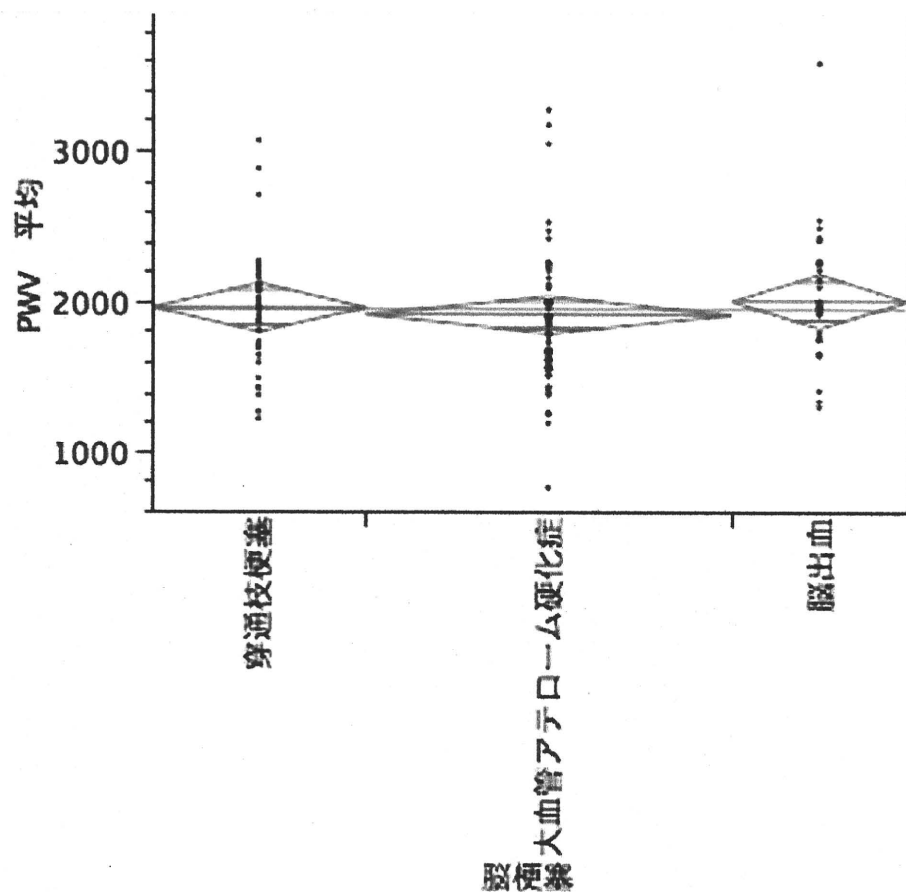
要因	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
脳梗塞	2	1.1992	0.59962	0.4374	0.6458
誤差	925	1267.9440	1.37075		
全体(修正済み)	927	1269.1433			

▼ 各水準の平均

水準	数	平均	標準誤差	下側95%	上側95%
穿通枝梗塞	358	7.63965	0.06188	7.5182	7.7611
大血管アテローム硬化症	432	7.58235	0.05633	7.4718	7.6929
脳出血	138	7.53949	0.09966	7.3439	7.7351

平均の標準誤差および信頼区間は、各グループの誤差分散がすべて等しいと仮定したときのものです

図4 脳卒中病型とbaPWV



欠測値の行 864

▼ 一元配置の分散分析

▼ あてはめの要約

R2乗	0.005953
自由度調整R2乗	-0.01048
誤差の標準偏差(RMSE)	494.9181
応答の平均	1944.73
オブザベーション(または重みの合計)	124

▼ 分散分析

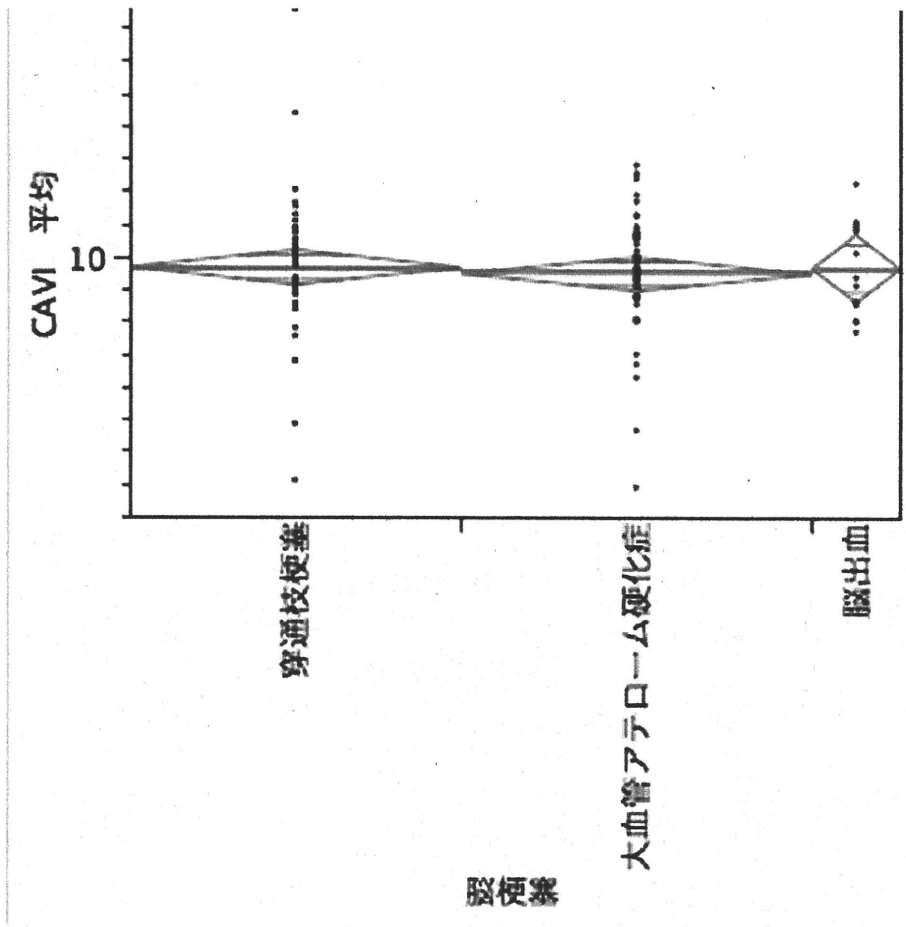
要因	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
脳梗塞	2	177501	88751	0.3623	0.6968
誤差	121	29638214	244944		
全体(修正済み)	123	29815715			

▼ 各水準の平均

水準	数	平均	標準誤差	下側95%	上側95%
穿通枝梗塞	35	1956.50	83.656	1790.9	2122.1
大血管アテローム硬化症	60	1909.65	63.894	1783.2	2036.1
脳出血	29	2003.10	91.904	1821.2	2185.1

平均の標準誤差および信頼区間は、各グループの誤差分散がすべて等しいと仮定したときのものです

図5 脳卒中病型とCAVI



欠測値の行 874

▼ 一元配置の分散分析

▼ あてはめの要約

R2乗	0.00245
自由度調整R2乗	-0.01552
誤差の標準偏差(RMSE)	1.905157
応答の平均	9.592105
オブザベーション(または重みの合計)	114

▼ 分散分析

要因	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
脳梗塞	2	0.98963	0.49481	0.1363	0.8727
誤差	111	402.88827	3.62962		
全体(修正済み)	113	403.87789			

▼ 各水準の平均

水準	数	平均	標準誤差	下側95%	上側95%
穿通枝梗塞	49	9.67857	0.27217	9.1393	10.218
大血管アテローム硬化症	52	9.49038	0.26420	8.9669	10.014
脳出血	13	9.67308	0.52840	8.6260	10.720

平均の標準誤差および信頼区間は、各グループの誤差分散がすべて等しいと仮定したときのものです

図6 ロジスティック解析

▼ 名義ロジスティックのあてはめ脳梗塞

▶ 反復の履歴

▼ モデル全体の検定

モデル	(-1)*対数尤度	自由度	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
差	66.45831	12	132.9166	<.0001*
完全	793.82722			
縮小	860.28553			

R2乗(U)	0.0773
オブザベーション(または重みの合計)	856

目的関数基準による収束

▼ あてはまりの悪さ(LOF)

要因	自由度	(-1)*対数尤度	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
あてはまりの悪さ(LOF)	1696	793.82722	1587.654	
飽和モデル	1708	0.00000		
あてはめたモデル	12	793.82722		0.9706

▼ パラメータ推定値

項	推定値	標準誤差	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
切片	0.70497813	1.0203765	0.48	0.4896
Max IMT 平均	0.64390103	0.1960214	10.79	0.0010*
ICA PI 小さい値	-0.8623384	0.4524147	3.63	0.0566
CCA径 平均	0.01251907	0.1013957	0.02	0.9017
ブランクスコア 合計	-0.0226672	0.030284	0.56	0.4542
CCA PI小さい値	-0.721189	0.3003664	5.76	0.0163*
年齢	0.02125128	0.0109335	3.78	0.0519
切片	0.34206312	1.0384303	0.11	0.7419
Max IMT 平均	1.1381986	0.1941183	34.38	<.0001*
ICA PI 小さい値	-1.7693959	0.4710501	14.11	0.0002*
CCA径 平均	-0.2059989	0.1025076	4.04	0.0445*
ブランクスコア 合計	0.01119091	0.0297243	0.14	0.7066
CCA PI小さい値	-0.1116382	0.2937381	0.14	0.7039
年齢	0.03763003	0.0112113	11.27	0.0008*

推定値は次の対数オッズに対するものです：穿通枝梗塞/脳出血，

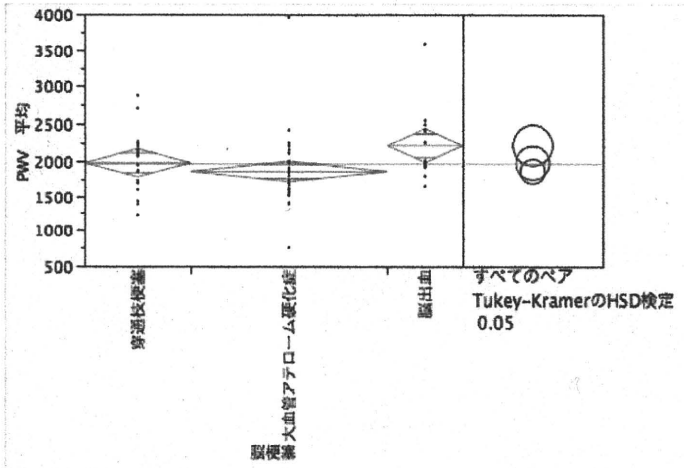
大血管アテローム硬化症/脳出血

▼ 効果の尤度比検定

要因	パラメータ数	自由度	尤度比カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
Max IMT 平均	2	2	52.0273941	<.0001*
ICA PI 小さい値	2	2	15.6705811	0.0004*
CCA径 平均	2	2	10.121019	0.0063*
ブランクスコア 合計	2	2	3.34978119	0.1873
CCA PI小さい値	2	2	9.23955951	0.0099*
年齢	2	2	12.0371374	0.0024*

図7年齢による層別解析

脳卒中病型とbaPWV(60-75才)



欠測値の行 420

▼ 一元配置の分散分析

▼ あてはめの要約

R2乗	0.08859
自由度調整R2乗	0.063273
誤差の標準偏差(RMSE)	448.5399
応答の平均	1959.26
オブザベーション(または重みの合計)	75

▼ 分散分析

要因	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
脳梗塞	2	1408003	704002	3.4992	0.0355*
誤差	72	14485542	201188		
全体(修正済み)	74	15893545			

▼ 各水準の平均

水準	数	平均	標準誤差	下側95%	上側95%
穿通枝梗塞	21	1973.10	97.88	1778.0	2168.2
大血管アテローム硬化症	39	1853.94	71.82	1710.8	1997.1
脳出血	15	2213.73	115.81	1982.9	2444.6

平均の標準誤差および信頼区間は、各グループの誤差分散がすべて

等しいと仮定したときのものです

▼ 平均の比較

▼ Tukey-KramerのHSD検定を使ったすべてのペアの比較

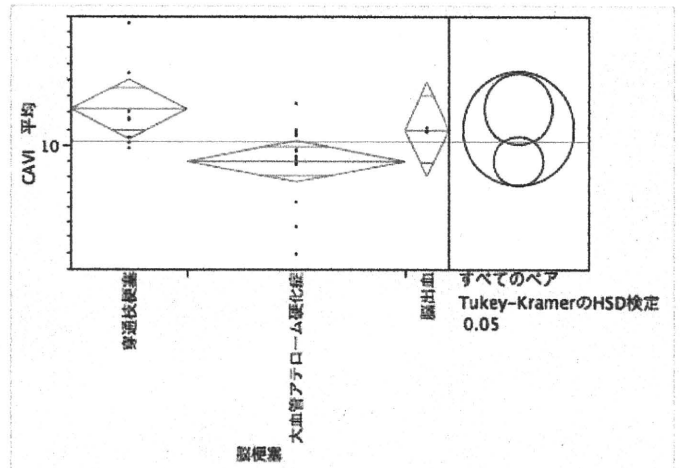
q*	Alpha				
2.39313	0.05	Abs(Diff)-LSD			
		脳出血	穿通枝梗塞	大血管アテローム硬化症	
脳出血		-391.956	-122.243	33.67012	
穿通枝梗塞		-122.243	-331.263	-171.378	
大血管アテローム硬化症		33.67012	-171.378	-243.081	

値が正の場合、ペアになっている平均の間に有意差があることを示します。

水準	平均
脳出血	A 2213.7333
穿通枝梗塞	A B 1973.0952
大血管アテローム硬化症	B 1853.9359

同じ文字でつながっていない水準は有意に異なります。

脳卒中病型とCAVI(76才以上)



欠測値の行 297

▼ 一元配置の分散分析

▼ あてはめの要約

R2乗	0.291337
自由度調整R2乗	0.229714
誤差の標準偏差(RMSE)	2.44355
応答の平均	10.19615
オブザベーション(または重みの合計)	26

▼ 分散分析

要因	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
脳梗塞	2	56.45809	28.2290	4.7277	0.0191*
誤差	23	137.33152	5.9709		
全体(修正済み)	25	193.78962			

▼ 各水準の平均

水準	数	平均	標準誤差	下側95%	上側95%
穿通枝梗塞	8	12.2063	0.8639	10.419	13.993
大血管アテローム硬化症	15	8.9733	0.6309	7.668	10.278
脳出血	3	10.9500	1.4108	8.032	13.868

平均の標準誤差および信頼区間は、各グループの誤差分散がすべて

等しいと仮定したときのものです

▼ 平均の比較

▼ Tukey-KramerのHSD検定を使ったすべてのペアの比較

q*	Alpha				
2.50434	0.05	Abs(Diff)-LSD			
		穿通枝梗塞	脳出血	大血管アテローム硬化症	
穿通枝梗塞		-3.05974	-2.88665	0.553827	
脳出血		-2.88665	-4.99653	-1.89363	
大血管アテローム硬化症		0.553827	-1.89363	-2.23451	

値が正の場合、ペアになっている平均の間に有意差があることを示します。

水準	平均
穿通枝梗塞	A 12.206250
脳出血	A B 10.950000
大血管アテローム硬化症	B 8.973333

同じ文字でつながっていない水準は有意に異なります。

表2 細動脈硬化と関連する病態と頸動脈エコー

	maxIMT	プラークスコア	総頸動脈PI	内頸動脈PI	総頸動脈径
白質病変	0.0855	0.9021	0.0214	<.0001	0.9432
頭蓋内微小出血	0.0269	0.3087	0.0056	0.0079	0.9389
アルブミン尿	0.965	0.1938	0.0013	0.001	0.0335

注) 数値は、一元配置分散分析によるP値

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）

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—

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

研究協力者 堤 由紀子 東京女子医科大学 神経内科 講師

研究要旨：動脈硬化の指標となるパラメーターを多角的に評価し、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200例の症例の中で、脈波伝搬速度（PWV）、頸動脈エコー、頭部MRIの3つの検査を行っている24例のデータを収集し、その解析を行った。データベースを作成し、データクリーニングを行い、データ固定後、連結可能匿名化ファイルとして中央事務局に提出した。

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月までに東京女子医科大学神経内科で頭部MRI、頸動脈エコー、脈波伝搬速度（PWV）を施行した、脳血管障害例200例の中から3つすべて検査を行った24例を対象とした。年齢、性別、身長、体重、脳卒中病型、危険因子、腎機能、喫煙、飲酒、内服薬、頸動脈エコーの指標（IMT、プラークスコア、狭窄率、血管径、pulsatility index）、MRI・MRAの所見、脈波伝搬速度についてデータを収集し、データベースを作成した。

(倫理面への配慮)

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。

調査結果は、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. 研究結果

症例の内訳は、脳梗塞 23 例、脳出血 1 例であった。脳梗塞例のうち微小出血を認めただのは、5 例であった。T2*検査で脳梗塞のみの 13 例と微小出血を含む脳出血例 6 例の検討では、平均 IMT は脳梗塞例 1.13mm 脳出血例 1.08mm、平均 PWV は脳梗塞例 1823、脳出血例 2010 であった。IMT は脳梗塞例で高値、PWV は脳出血例で高値を示した。

D. 考察

過去 2 年間の脳血管障害症例、24 例のデータベースを作成した。後向き研究であったので、病型分類の根拠となる情報が不十分なデータも含まれていたため、脳主幹動脈病変の情報などをもとに、病名の再評価を行う必要がある。また脈波伝達速度計測例が少なかったため、症例の選択バイアスが生じる可能性がある。これらの部分は、前向き研究で解消できるものと考えている。

E. 結論

過去 2 年間の脳血管障害患者 24 例の、患者背景、MRI・MRA 所見、頸動脈エコー所見、脈波伝達速度などからなるデータベースを作成し、連結可能匿名化した後中央事務局にデータ提出した。

F. 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. Kobayashi A, Iguchi M, Shimizu S, Uchiyama S: Silent Cerebral Infarcts and Cerebral White Matter Lesions in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation. J Stroke Cerebrovasc Dis 2010; 24: [Epub ahead of print]

2. Nakamura T, Tsutsumi Y, Shimizu Y, Uchiyama S.: Renin-angiotensin system blockade safely reduces blood pressure in patients with minor ischemic stroke during the acute phase. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010 Nov-Dec;19(6):435-40
3. Yano C, Iwata M, Uchiyama S : Risk factors for small cortical infarction on diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients with acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011 Jan-Feb;20(1):68-74
4. Uchiyama S, Shibata Y, Hirabayashi T, Mihara B, Hamashige N, Kitagawa K, Goto S, Origasa H, Shimada K, Kobayashi H, Isozaki M, Ikeda Y; J-TRACE Investigators. : Risk factor profiles of stroke, myocardial infarction, and atrial fibrillation: a Japanese Multicenter Cooperative Registry. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010 May;19(3):190-7
5. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, Nagao T, Gotoh J, Nagata K, Koretsune Y, Sakamoto T, Iwade K, Yamamoto M, Takahashi JC, Minematsu K; Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study Group. Blood pressure levels and bleeding events during antithrombotic therapy: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study. *Stroke*. 2010 Jul;41(7):1440-4. Epub 2010 May 20.
6. Teramoto T, Shimada K, Uchiyama S, Sugawara M, Goto Y, Yamada N, Oikawa S, Ando K, Ishizuka N, Yamazaki T, Yokoyama K, Murata M, Ikeda Y. Rationale, design, and baseline data of the Japanese Primary Prevention Project (JPPP)-a randomized, open-label, controlled trial of aspirin versus no aspirin in patients with multiple risk factors for vascular events. *Am Heart J*. 2010 Mar;159(3):361-369.e4.
7. Inoue H, Nozawa T, Hirai T, Goto S, Origasa H, Shimada K, Uchiyama S, Hirabayashi T, Koretsune Y, Ono S, Hasegawa T, Sasagawa Y, Kaneko Y, Ikeda Y; J-TRACE Investigators. Sex-related differences in the risk factor profile and medications of patients with atrial fibrillation recruited in J-TRACE. *Circ J*. 2010 Apr;74(4):650-4. Epub 2010 Feb 20.

2. 学会発表：氏名、タイトル、学会名、発表年、開催地
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

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）
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 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-

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

研究要旨：動脈硬化の指標となるパラメーターを多角的に評価し、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、その解析を行った。923例の症例からデータ収集を行った。データベースを作成し、データクリーニングを行い、データ固定後、連結可能匿名化ファイルとして中央事務局に提出した。

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いく必要がある。

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月までに広島大学病院脳神経内科でMRIおよび頸動脈エコーを施行した、脳血管障害例923例を対象として年齢、性別、身長、体重、脳卒中病型、危険因子、腎機能、喫煙、飲酒、内服薬、頸動脈エコーの指標（IMT、プラークスコア、狭窄率、血管径、PI値）、MRI・MRAの所見、脈波伝播速度（PWV）についてデータを収集し、データベースを作成した。

(倫理面への配慮)

この研究は、広島大学病院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。

調査結果は、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.研究結果

本分担研究では今回、**Positional relationship between recurrent intracerebral hemorrhage/lacunar infarction and previously detected microbleeds** (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) について結果報告とする。

微小出血 (Microbleeds: MBs) は、MRI T2*強調画像で検出される円形の無信号病変であり、病理学的には脆弱な脳の小血管病 (small-vessel disease) に関連するヘモジデリンの沈着を示唆している。MBs は、同様に small-vessel disease に基づく病態である脳出血やラクナ梗塞患者において、高頻度に検出される。さらに、MBs は脳卒中初発患者と比較し、再発患者で高頻度に検出され、その後の脳卒中 (特に脳出血) 発症の高リスク因子であることが示されている。MBs の好発部位は脳出血の好発部位と同じであることは既に示されているが、MBs がその後の脳出血、ラクナ梗塞の発症に直接関与するかどうかについて、過去に検出された MBs と、その後発症した脳出血、ラクナ梗塞の位置の一致率について検討した報告はなく、この度本研究を行った。

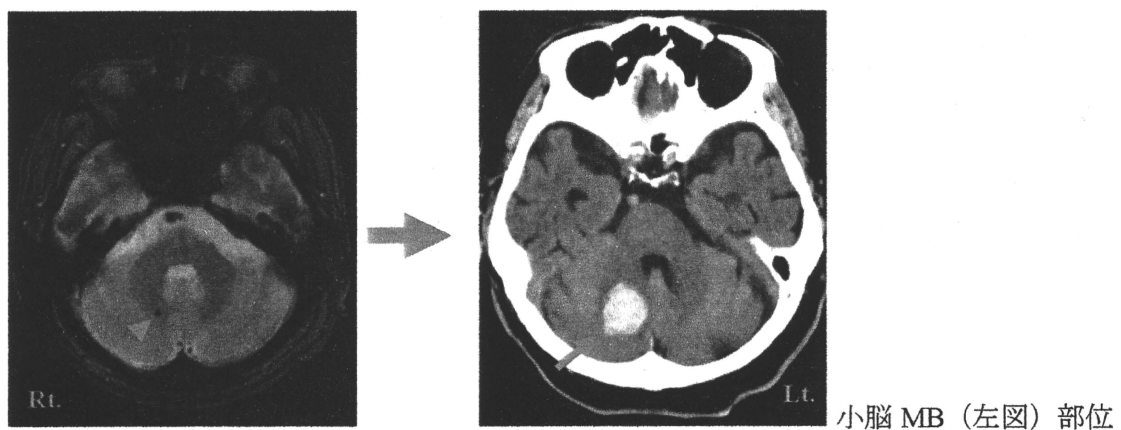
対象は 2003 年 6 月 1 日より 2008 年 6 月 30 日の間に、脳出血およびラクナ梗塞にて再入院した症例のうち、脳卒中既往歴があり、その際施行した 1.5T MRI T2*強調画像にて MBs が検出されていた連続 55 例 (脳出血群 34 例、ラクナ梗塞群 21 例) である。脳出血、ラクナ梗塞の発症部位をそれぞれ、頭部 CT、MRI 拡散強調画像にて確認し、過去に MRI T2*強調画像で検出された MBs が確認された位置を含む場合を、位置の一致と定義した。また、各群において年齢、性別、血管危険因子、抗血栓療法の有無、既往脳卒中の病型、過去に検出された MBs 数、再発までの日数、血腫量を調査し、これらと過去に検出された MBs と、その後発症した脳出血、ラクナ梗塞の位置の一致率について解析した。さらに脳出血群を深部 (視床、被殻、脳幹、小脳) 出血群と皮質下出血群に分け、同様に解析した。

結果は以下の通りである。脳出血群 34 例とラクナ梗塞群 21 例の比較では、ラクナ梗塞群で有意に高齢であった (中央値 69.5 歳 vs 72.0 歳, $P = 0.02$) が、その他の患者背景に差はなかった。過去に検出された MBs と、その後発症した脳出血、ラクナ梗塞との位置の一致率は、脳出血群 61.8% (34 例中 21 例)、ラクナ梗塞群 4.8% (21 例中 1 例) と、脳出血群で有意に一致率が高かった (オッズ比 32.3; $P < 0.001$)。脳出血群のうち、

MBs に一致して発症した群（一致群）では、一致しなかった群（非一致群）と比較し、有意に MBs 数が多かったが、血管危険因子、抗血栓療法、血腫量、再発までの日数は同等であった。この点については、MBs、脳出血、ラクナ梗塞の好発部位が関与していると思われる。過去の報告により、MBs と脳出血の好発部位は一致するが MBs がラクナ梗塞の好発部位である内包後脚や放線冠に検出されることは稀であることが示されている。この好発部位の違いが、本研究の一致率の差に関係していると考えられ、MBs が易出血性の small-vessel disease であり、MBs の分布は、同領域に脳出血を発症するリスクを示す重要な画像情報であることが示唆された。

次に、脳出血群 34 例を深部（視床、被殻、脳幹、小脳）出血 24 例と皮質下出血 10 例に分けた検討では、患者背景に有意な差はなかった。過去に検出された MBs と、その後発症した脳出血との一致率は、深部出血 79.2% (24 例中 19 例)、皮質下出血 20.0% (10 例中 2 例) と、深部出血群で有意に一致率が高かった (オッズ比 15.2; $P = 0.002$)。深部出血群のうち、一致群では、非一致群と比較し、有意に MBs 数が多かったが、血管危険因子、再発までの期間は同等であった。なお、抗血栓療法は非一致群に有意に多かった。この結果は、深部（被殻、視床、テント下）の MBs は高血圧性もしくは動脈硬化性変化による微小血管障害を反映し、皮質下の MBs はアミロイドアンギオパチー (Cerebral amyloid angiopathy: CAA) による微小血管障害を反映するという過去の報告により説明される。すなわち、本研究で検討した皮質下 MBs も、高血圧性変化のみならず CAA による MBs が含まれており、深部/皮質下の部位による MBs の病理学的違いが、その後の同部位への出血の発症率の違いとなると推測される。逆に、深部（特に被殻、視床）の一致率の高さは、同領域の MBs の存在が、その後の同部位の脳出血発症リスクを示す重要な画像情報となると考えられた。

以上の結果より、本論文は最長 5 年間の観察期間において、過去に検出された MBs と、その後発症した脳出血（特に被殻、視床出血）との位置の一致率が高いことを示した、初めての報告である。この位置の一致率の高さは、MBs が易出血性の微小血管障害であることを示唆し、MBs の分布は、その後同領域に脳出血を発症するリスクを示す重要な画像情報であることを示唆している。（以上、後述論文発表 1 の要旨である）



に一致して右図のごとく、約1年後高血圧性脳内出血（右図）を発症した。

D. 考察

過去2年間の脳血管障害症例、923例のデータベースを作成した。後向き研究であったので、病型分類の根拠となる情報が不十分なデータも含まれていたため、脳主幹動脈病変の情報などをもとに、病名の再評価を行う必要がある。また脈波伝達速度計測例が少なかったため、症例の選択バイアスが生じる可能性がある。これらの部分は、前向き研究で解消できるものと考えている。

E. 結論

過去2年間の脳血管障害患者923例の、患者背景、MRI・MRA所見、頸動脈エコー所見、脈波伝達速度などからなるデータベースを作成し、連結可能匿名化した後中央事務局にデータ提出した。

F. 健康危険情報

なし

G 研究発表

1. 論文発表：

1. Sueda Y, Naka H, Ohtsuki T, Kono T, Aoki S, Ohshita T, Nomura E, Wakabayashi S, Kohriyama T, Matsumoto M. Positional relationship between recurrent intracerebral hemorrhage/lacunar infarction and previously detected microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol.* 31: 1498-1503, 2010.

著者名、タイトル名、発表誌名、出版年：巻（号）：ページ

1. 大槻俊輔、松本昌泰 脳梗塞. 循環器疾患最新の治療 2010-2011. (堀 正二、永井良三・編) 株式会社南江堂、東京：p. 433-437, 2010.
2. 大槻俊輔、松本昌泰 脳血管疾患. 循環器病学 基礎と臨床 西村書店 (川名正敏ら・編) 西村書店、東京：p1370-1412、2010.
3. 大槻俊輔、松本昌泰 脳血管障害. 急性期の高血圧治療 羊土社 (小室一成編)、東京、：p100-109、2010.

2. 学会発表：氏名、タイトル、学会名、発表年、開催地

1. T.Ohtsuki et al. Locomotive syndrome after minor stroke. The 7th World Stroke Congress,

2010, Seoul.

2. T.Ohtsuki et al. Influence of face-to-face interview or brochure advice to hypertensive employees by industrial health care and education upon the subsequent 1-year stroke occurrence. International Society of Hypertension. Hypertension 2010, Vancouver.
3. T.Ohtsuki et al. How often untreated hypertensive employees followed their industrial health care office's advice to see doctors after a medical check-up for metabolic syndrome in Japan? International Society of Hypertension. Hypertension 2010, Vancouver.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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）
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
-PWVとCAVIと総頸動脈内中膜複合体厚の関係-

研究分担者 藤代 健太郎 東邦大学医学部 教育開発室 教授

研究要旨：動脈硬化の指標となるパラメーターを多角的に評価し、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年間に大動脈脈波速度、CAVIおよび頸動脈エコー検査を施行してある例で動脈硬化指標の検討を行い、さらに頭部MRIを施行している脳血管障害患者のデータを収集し、その解析を行った。データベースに登録した例は21例である。

A. 報告1. PWVとCAVIと総頸動脈内中膜複合体厚の関係

目的：大動脈硬化度を測定する方法として従来用いられていた大動脈脈波速度(pulse wave velocity: PWV)と近年簡易法として利用されている心臓足首血管指数(cardio ankle vascular index: CAVI)法と総頸動脈内中膜複合体厚(intima media thickness: IMT)との関係を検討した。

方法：対象は2008年6月から2010年5月までにPWVとCAVIとIMTを同時期に測定した動脈硬化リスクファクターを有する207例からPWVとCAVIの標準偏差を求め信頼区間を2.5%から97.5%にした185例。内訳は女性81例で年齢は39歳から85歳、平均年齢は 62.9 ± 10.0 歳、男性104例で年齢は31歳から86歳、平均年齢は 61.2 ± 11.4 歳。大動脈脈波速度はVaSera 1000および1500(フクダ電子、東京)を用い、頸動脈と大腿動脈の圧センサーで脈波を計測し、心音の2音を計測した。胸骨角から大腿動脈までの距離を測定して脈波速度を算出し、拡張期血圧を80mmHgで補正した。CAVIはVaSera 1000および1500(フクダ電子、東京)を用い、上腕動脈と足首にカフを巻き、身長から換算した動脈の距離を用いて自動算出した。総頸動脈IMTは超音波断層装置Xario(東芝メディカルシステムズ、大田原)を用い、左右の総頸動脈と内頸動脈の起始部を観察し3カ所の平均値と最大部分のIMT(maxIMT)を計測した。Plaque scoreは、阪大方式を用いてIMTが1.1mm以上のものをplaqueとし、内外頸動脈分岐部を基準に4カ所を計測した合計を用いた。