

5 研究区分/属性

- ・ 研究期間 研究許可日（あるいは2011年2月1日） ～ 2013年3月31日
- ・ 適用となる指針 臨床研究に関する倫理指針
疫学研究に関する倫理指針
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針
遺伝子治療臨床研究に関する指針
ヒト幹細胞を用いる臨床研究に関する倫理指針
ヒトES細胞の樹立及び使用に関する倫理指針
特定胚の取扱いに関する指針
- ・ 介入の有無 有 無 ※有の場合は以下より種別を選択
医薬品 医療機器 手術 放射線 看護ケア 栄養指導
その他 _____
- ・ 人由来の材料の利用の有無 有（侵襲性あり） 有（侵襲性なし） 無
- ・ 既存資料等の利用の有無 既存資料など以外の情報に関わる資料 既存資料のみ
- ・ 研究資金の有無 有 無 ※有の場合は以下より資金源の種別を選択し、()内に主任研究者/研究代表者名と所属を付記すること
厚生労働科学研究費 (長束一行、脳神経内科)
厚生科研以外の公的研究費 (、)
循環器病研究開発費 (、)
財団研究費 (、)
受託研究費・共同研究費 (、)
その他 _____ (、)
- ・ 単施設研究/多施設共同研究の別 単施設研究（センター内の複数施設を含む）
多施設共同研究（主任研究者 分担研究者）
- ・ 予定登録数 研究全体の予定： 400例
当センターにおける予定： 100例
- ・ 匿名化の有無 連結不可能匿名化 連結可能匿名化 匿名化しない
- ・ データマネージメントの有無 有（場所 _____） 無
- ・ モニタリングの有無 有 無
- ・ インフォームド・コンセントの有無 有 無 ※有の場合は以下のどちらか選択
文書による同意
説明内容および被験者から受けた同意に関する記録作成
- ・ 健康被害に対する補償の有無 有 無 ※有の場合は以下のどちらか選択
補償保険での対応
保険診療内での対応
その他 _____
- ・ 利益相反の有無 有 無
- ・ 臨床試験登録の有無 有 登録予定 無 ※有の場合は登録先/登録No.を以下に記載
登録先：UMIN-CTR 日本医師会治験促進センター JAPIC
登録No.： _____

6 研究の概要

6.1 背景（研究実施の根拠）（記載必須）

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）、脈波伝搬速度、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。また1年後に再検査が可能な症例は1年後に同様の項目について再検し、1年間の治療による影響や再現性を解析する。

6.2 目的・方法・対象

- 研究実施計画書に計画書の内容をまとめた「研究概要」の章があり、以下の情報が全て記載されている（本項の記載は省略）
- 研究実施計画書に計画書の内容をまとめた「研究概要」の章なし

- 1) 目的
- 2) 方法
- 3) 対象

7 倫理的事項

7.1 研究の対象とする個人の人権の擁護

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。

7.2 被験者に理解を求め同意を得る方法

前向き研究であり治療介入は行わない。経頭蓋ドプラー法による血管反応性の計測は、一般臨床で用いられる無侵襲的検査であるが、必須検査とはいえないものであるため、口頭で説明を行いカルテに同意に関する記載を作製する。

7.3 研究によって生ずる個人への不利益と医学上の利益又は貢献度の予測

過去の診療情報のみを用いる研究で、個人への不利益は生じない。将来の研究成果により、動脈硬化の指標により治療方針を帰るべきであるという結果が出れば、今回の研究が個人の利益となり得る。

7.4 個人情報保護への取り組み

- ・調査結果は、個人情報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が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。

注意事項：本様式の項目を記載するにあたっては、できるだけ簡潔に記載すること。

(様式1 別紙)

臨床研究に関する倫理指針の教育義務規定に基づく、研究者の臨床研究に関する講義の履修状況

①当センターが開催する臨床研究セミナー

氏名	講義	セミナー名	主催者	受講年	受講番号
長束一行	①	研究倫理に関する事前研修	臨床研究センター	2010年	
斉藤こずえ	①	研究倫理に関する事前研修	臨床研究センター	2010年	
土井尻遼介	①	研究倫理に関する事前研修	臨床研究センター	2010年	



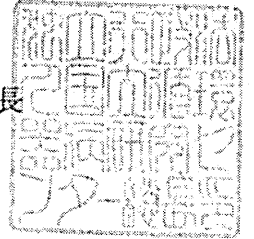
(様式6)

研究許可申請に関する指示・決定通知書

平成23年1月14日

脳神経内科部長 長束 一行 殿

国立循環器病研究センター総長



貴殿から申請のあった研究について、以下のとおり決定したので、通知する。

研究課題番号	M22-65
研究課題名	細動脈硬化の評価指標に関する多施設共同前向き研究
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
条件・勧告 或いは理由	・研究計画等に問題はない。

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

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
研究分担者 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、本年度は前向きに1年間、入院・外来での脳卒中患者の中で、本人の承諾を得た症例を登録した。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29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。その後、H22年度の後向き研究の症例も合わせて上記につき検討した。

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。

H22年度は後ろ向きに解析し、H23年度は前向きに解析した。

B. 研究方法

前向き研究は、H23年6月からH24年3月までに東京女子医科大学神経内科で受診または入院し、本人の承諾が得られた脳卒中29例である。全例に頭部MRI、頸動脈エコー、脈波伝搬速度（PWV）を施行し、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。H22年度に報告した後ろ向き研究の25例を今回の症例に加えて、同様に検討した。

解析には JMP ソフトを用いた。

(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

前向き研究の症例の内訳は、脳梗塞 26 例、脳出血 3 例、合計 29 例である。平均年齢は脳梗塞 71.1 歳、脳出血 60.0 歳であり、脳出血群では有意に低かった ($p=0.04$)。max IMT は、脳梗塞群で 1.08 mm、脳出血群で 1.02 mm であり有意差はなかった ($p=0.77$)。PWV は脳梗塞群で 1834、脳出血群で 1661 であり有意差はなかった ($p=0.33$)。

H22 年度の後ろ向き研究の 25 症例と H23 年前向き研究の 29 症例のうち、MRI の T_2^* 画像で出血の有無を確認した 28 例では、出血の無い群は 18 例、微小出血を含む出血のある群は 10 例だった。平均年齢は出血無群 71.2 歳、出血有群 67.6 歳で有意差はなかった ($p=0.33$)。max IMT は出血無群 1.04 mm、出血有群 1.12 mm で有意差はなかった ($p=0.60$)。PWV は出血無群 1792、出血有群 1859 であり有意差はなかった ($p=0.55$)。

D. 考察

今回の検討では、H23 年度の症例では脳卒中の急性期と慢性期の症例が混在しており、慢性期の症例では治療によりデータが変化した可能性がある。また、MRI の T_2^* 画像の無い症例も数多く、細動脈硬化とアテローム硬化症例が混在している可能性がある。今後細動脈硬化とアテローム硬化症例を複合的な検査結果に基づき、分類して再検討を行う必要があると考えられた。

E. 結論

H23 年度 1 年間の脳血管障害患者 29 例の、患者背景、MRI・MRA 所見、頸動脈エコー所見、脈波伝搬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. 堤由紀子：最短ルートで塞栓源をさがす。経頭蓋ドプラ。Vascular Lab 8(1): 17-19, 2011
2. 堤由紀子：急性脳血管症候群の経頭蓋ドプラ検査。Modern Physician 31(10):1216-1219, 2011
3. Hoshino T, Mizuno S, Shimizu S, Uchiyama S. Clinical features and functional outcome of stroke after transient ischemic attack. J Stroke Cerebrovasc 2011 ; Epub ahead of print
4. Nakamura T, Tsutsumi Y, Shimizu Y, Uchiyama S. Ulcerated carotid plaques with ultrasonofic echoucency Are Causatively Associated with Thromboembolic Cerebrovascular Events. J Stroke Cerebrovasc 2011 ; Epub ahead of print
5. Uchiyama S, Ikeda Y, Urano Y, et al: The Japanese aggrenox (extended-release dipyridamole plus aspirin) stroke prevention versus aspirin programme (JASAP) study: a randomized, double-blind, controlled trial. Cerebrovasc Dis. 2011;31(6):601-13.
6. Uchiyama S. Clopidogrel resistance: identifinng and overcoming a barrier to effective antiplatelet treatment. Cardiovasc Ther : 2011 ;29(6):e100-11.

2. 論文発表：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
細動脈硬化の評価指標に関する多施設共同前向き研究

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 講師

研究要旨：若年性原因不明脳卒中既往患者における白質・細動脈病変関連酵素と示唆される α ガラクトシダーゼ酵素活性の低値と総頸動脈早期動脈硬化病変との有意な関連はない。

A. 研究目的

脳卒中慢性期における頸動脈超音波検査データベースを用いた本研究対象患者から40歳未満の若年性脳卒中を抽出し、脳白質病変や細動脈硬化をきたすと言われるFabry病関連酵素 α ガラクトシダーゼ活性と頸動脈の早期動脈硬化との関係について後方視調査した。

B. 研究方法

40歳未満で脳卒中発症の危険因子を有さない原因不明の脳卒中既往症例においてFabry病が基礎疾患であることを診断するためにクロマトグラフィ法による α ガラクトシダーゼ活性を測定しえた30例を対象とした。

（倫理面への配慮）

後方調査の施行に当たり院内掲示等による目的等の広報を行った。

C. 研究結果

年齢9-40歳（中央値32歳）男性7例女性23例、虚血性脳卒中・TIAが28例、頭蓋内出血2例であった。 α ガラクトシダーゼ活性値は11-38（平均23）AgaUであった。男性17、女性20AgaUのカットオフ値にて8例（男性2例女性6例）が低値を示した。低値群と正常群での総頸動脈におけるプラーク数とスコア値はどちらも0であった。

D. 考察

α ガラクトシダーゼ酵素活性の部分的低下による軽症Fabry病が、脳卒中・脳血管障害を10-40歳台で発症しうると欧米で報告された。その病態は、深部白質病変や穿

通枝動脈病変が主体と示唆されている。今回、活性低値を示す患者での早期頸動脈硬化は検出できなかった。

E. 結論

若年性原因不明脳卒中既往患者における白質・細動脈病変関連酵素と示唆される α ガラクトシダーゼ酵素活性の低値と総頸動脈早期動脈硬化病変との有意な関連はないと考えられた。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表：

1. Ohtsuki T, Matsumoto M. Prevention of intracranial hemorrhage. III Intracranial cerebral hemorrhage. In Japanese Guidelines for the Management of Stroke. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 20:s75-s77, 2011.

2. 学会発表：氏名、タイトル、学会名、発表年、開催地

1. S Kubo et al. The effect of general obesity on neurological deterioration after acute stroke. AHA/ASA International Stroke Conference, 2012, New Orleans, Louisiana, USA.

2. N Hara N et al. The effect of serum uric acid on stroke outcomes after acute stroke in Asia. AHA/ASA International Stroke Conference, 2012, New Orleans, Louisiana, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

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
脳血管障害例と動脈硬化リスクファクター例との血管硬化指数の比較に関する研究

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：動脈硬化リスクファクターを有する群を基準として、穿通枝梗塞群と無症候性脳梗塞群の3群を比較した。穿通枝梗塞群は、CAVIが9以上で平均IMTが年齢平均の1.79倍。無症候性脳梗塞群ではCAVIが9程度であっても平均IMTの肥厚は軽度であった。

A. 研究目的

2011年度の研究については、2011年8月に東邦大学医療センター大森病院倫理審査委員会の承認を受け、現在症例を蓄積中である。以下には、基礎的データとして再検討した結果を報告する。脳血管障害例における血管硬化の差異を検討するために、血管硬化指数として心臓足首血管指数（CAVI）と、頸動脈エコー所見とを対比した。

B. 研究方法

対象は2008年6月から2011年10月までにCAVIと頸動脈エコーを測定した中で、CAVIを計測した例、動脈硬化リスクファクター（RF）群185例（女性81例、平均年齢62.9歳、男性104例、平均年齢61.2歳）。脳血管障害例の穿通枝梗塞群は、4例（男性3例、女性1例、平均年齢76.8歳）。無症候性脳梗塞群は、4例（男性2例、女性2例、平均年齢69.5歳）。頸動脈エコーで内中膜複合体厚(IMT)を測定した。本研究は東邦大学医療センター大森病院倫理審査委員会の承認を受けて実施した。

C. 研究結果

CAVIとRF群の年齢との関係は、 $CAVI=0.041 \times \text{年齢} + 5.92$ であり基準とした。無症候性脳梗塞群のCAVIの平均は8.7で、基準から求めた69歳のCAVI 8.77と同じであった。穿通枝梗塞群は9.4で、基準の76歳のCAVI 9.07に比べ高値を示した。

RF群の平均IMTと年齢の関係は平均 $IMT=0.0052 \times \text{年齢} + 0.40$ で基準とした。無症候性脳梗塞群の平均IMTは1.02で、基準の69歳の平均IMTの0.76に比べ1.39倍であった。穿通枝梗塞群の平均IMTは1.43で、基準の79歳の平均IMTの0.80に対して1.79倍であった。maxIMTやPlaque Scoreには高い例も多かったが、逆に直線近似線と比べて低値を示すものもあった。

D. 考察

Homma S(2001)によるIMTの加齢変化と比較して今回基準とした群はほぼ同値であった。一方、無症候性脳梗塞、穿通枝梗塞群ともに平均IMTの肥厚が目立った。

E. 結論

穿通枝梗塞群は、CAVIが9以上で平均IMTが同年齢平均の1.79倍と高値であった。

G. 研究発表

2. 学会発表：

1. 藤代健太郎、他：PWV と CAVI と 総頸動脈内中膜複合体厚の関係. 第 30 回日本脳神経超音波学会総会 2011 年 7 月、長崎.(Neurosonology, vol.24, suppl, p61, July 2011)
2. Fujishiro K: An electrical circuit model of the carotid artery blood-flow waveform in cerebral arteriosclerosis. 第 15 回国際脳神経超音波学会 2011 年 10 月、北京.
3. 藤代健太郎、他：脳血管障害例と動脈硬化リスクファクター例との血管硬化指数の比較. 第 14 回日本栓子検出と治療学会 2011 年 11 月、仙台.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

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 真希子 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 医員

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ことを目的とした前向き・後ろ向きコホート研究である。前年度に後ろ向き研究を行った結果をふまえて、今年度は前向きに頸動脈エコー検査と脳 MRI、脈波伝播速度を施行し、研究参加同意を得られた患者の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

アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、脳出血、無症候性脳梗塞、無症候性脳出血、無症候性脳血管狭窄症のある患者（急性期・慢性期を問わない）で、倫理委員会承諾後（2011年5月）から2012年12月までに当研究の説明を行い同意の得られた症例を対象とした。上記対象の診療録より、観察項目として年齢、性別、危険因子、血液検査（脂質、腎機能）、尿蛋白、内服薬、脳卒中病型分類、頭部 MRI、頭部 MRA 所見についてデータを収集した。また対象者は全例に頸動脈エコー検査、脈波伝播速度の計測を行い、側頭部より経頭蓋ドプラー検査で頭蓋内主要血管の血流波形が得られる症例では、血流波

形の pulsatility index および、息こらえ法による脳血管反応性を計測した。

(倫理面への配慮)

この研究は、大阪大学医学部附属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

【前向き研究】2012年3月現在 男性8名 女性4名、平均年齢 70.3±7.5 歳
病型分類 脳出血；2例、脳梗塞；9例（アテローム血栓性3、ラクナ梗塞2・Branch atheromatous disease1、その他；3例）、その他；1例（一過性黒内障）
頸動脈エコー・脳MRI/MRA・脈波伝搬速度は全例で施行した。経頭蓋ドプラー検査は6例で施行した。

【後ろ向き研究】(昨年度報告) 男性67名 女性34名、平均年齢 69.2±9.6 歳
病型分類 脳出血；14例、脳梗塞；83例（アテローム血栓性28、ラクナ梗塞・Branch atheromatous disease24、その他の脳梗塞 [心原性脳塞栓症、大動脈原性脳梗塞、脳動脈解離など]13、原因不明1、無症候性脳梗塞17）、その他（無症候性脳動脈狭窄、ステント留置後など）；4例
頸動脈エコーは全例で施行、脳MRI/MRAは97例で施行した。脈波伝搬速度の実施数は0例。

D. 考察

後ろ向き研究では、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。また脈波伝播速度の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った。これらの部分を解消するために、今年度より前向きに研究登録を行った。当科の目標は50例であるが現時点では12例にとどまっており、引き続き症例の集積が必要である。

E. 結論

2011年5月より、患者背景、MRI・MRA所見、頸動脈エコー所見、脈波伝搬速度などからなる前向き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

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り脳卒中個別化治療開発に関する研究

研究分担者 竹川 英宏 獨協医科大学神経内科 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、本年度は昨年施行した後ろ向きのデータについて再解析を行い、プラークスコアの有効性を示唆した。また、前向き研究として当該施設の生命倫理委員会での承認後、承諾の得られた例について、年齢、性別、危険因子、血液検査尿蛋白、内服薬、脳卒中病型分類、頭部 MRI、頭部 MRA 所見、頸動脈エコー所見、脈波伝播速度所見の収集を行った。61 例が登録され、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。

粥状硬化の指標としては、頸動脈の内中膜厚、プラークスコアがこれまでの研究でも頻繁に用いられている。細動脈硬化の指標としては、末梢血管抵抗を表す *pulsatility index*、脳血管反応性を選択した。さらに脈波伝播速度は大血管の硬さを表す指標であるが、ラクナ梗塞やアルブミン尿との関連があることから、脳や腎臓の細動脈効果を反映すると考えられている。

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、アルブミン尿および、経頭蓋ドプラー検査による頭蓋内主要血管の血流波形から得られる *pulsatility index* と息こらえ法による脳血管反応性を多施設で集計し、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

1) 対象

アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、脳出血、無症候性脳梗塞、無症候性脳出血、

無症候性脳血管狭窄症のある患者（急性期・慢性期を問わない）で、2012 年度（獨協医科大学生命倫理委員会にて承認後）に当研究の説明を行い同意の得られた症例。

2) 方法

上記対象の診療録より、観察項目として年齢、性別、危険因子、血液検査（脂質、腎機能）、尿蛋白、内服薬、脳卒中病型分類、頭部 MRI、頭部 MRA 所見についてデータ収集した。また対象者は全例に頸動脈エコー検査、脈波伝播速度の計測を行った。今後、1 年後の再評価が可能な症例は、入院・外来を問わず、1 年後（観察項目が 11 ヶ月後から 13 ヶ月以内）に同項目の検査を実施する予定である。

脳卒中病型を評価項目として得られたデータを解析し、1 年後再評価が可能な症例では、投薬内容による変化、特に細動脈硬化の指標が改善するかについて注目して解析を行う予定である。

3) 研究デザイン

多施設共同前向きコホート研究

4) データ集積

各施設で作製したデータを連結可能匿名化し、国立循環器病研究センター中央事務局で収集し解析を行った。

5) 2010 年度に施行した「細動脈硬化の評価指標に関する後ろ向き研究」における当施設の解析を施行した。

（倫理面への配慮）

1) 研究計画等の開示

研究対象者から要請があれば研究計画を開示した（希望者はいなかった）。

2) 予測された危険性

診療録からの情報と、エコー検査や脈波伝播速度は通常の臨床で行われる非侵襲的な検査であり危険性はなかった。

3) 被験者の利益及び不利益

本研究により直ちに被験者が得られる利益、不利益はないが、将来この研究で個々の症例について至適な治療法が見つかる可能性がある。

また、これらの検査は脳血管障害の評価として日常診療で行われる検査項目であり、保険収載もされているため、金銭的な不利益もなかった。

4) 倫理的配慮

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、分担研究者所属施設（獨協医科大学）においても生命倫理委員会で審議され承認を得た。

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した。

データの保管は脳神経内科部長室内のパスワードで管理され移動不可能なコンピューターで管理され、データベースの操作も ID、パスワードで保護した。データの管理者は主任研究者の長束で、他施設からのデータの受け渡しは個人情報情報を消去したデータを CD に記録し、配送の確認が可能な郵送方法で行った。

C. 研究結果

「細動脈硬化の評価指標に関する後ろ向き研究（2010 年度施行）」では、338 例登録を行い、2010 年度「動脈硬化の多角的評価により脳卒中個別化治療開発に関する研究」の分担研究報告書を作成し提出した。2011 年度は、2010 年度の症例について、脈波伝播速度および頸動脈エコー検査の両者を施行した症例についてさらに解析を施行した。粥状硬化が主体であるアテローム血栓性脳梗塞 43 例と細動脈硬化が主体であるラクナ梗塞および高血圧性脳内出血 46 例に分類し、年齢、性別、最大内中膜複合体厚（Max-IMT）、プラークスコア（PS）、総頸動脈および内頸動脈の外膜間血管径、脈波伝播速度について多変量解析を行った。その結果、病型に關与する因子では PS が最も鋭敏であり、アテローム血栓性脳梗塞では 9.1（中央値）、ラクナ梗塞および高血圧性脳内出血が 4.2 と前者で有意に高値であった（ $p<0.05$ ）。

2011 年度に施行した前向き研究では、61 例（アテローム血栓性脳梗塞 15 例、ラクナ梗塞・branch atheromatous disease 20 例、高血圧性脳内出血 9 例、その他脳卒中 17 例）の登録を行った。脳頸部主幹動脈の粥状硬化が主体であるアテローム血栓性脳梗塞と細動脈硬化が主とした原因であるラクナ梗塞、branch atheromatous disease、高血圧性脳内出血の 2 群について、年齢、性別、最大内中膜複合体厚（Max-IMT）、プラークスコア（PS）、総頸動脈および内頸動脈の外膜間血管径、脈波伝播速度について多変量解析を行った。その結果、統計学的有意差は得られなかったが、内頸動脈における pulsatility index で両者の鑑別が得られる傾向を認め（ $p=0.058$ ）、前者 1.07、後者 1.13 と細動脈硬化で高値であった。

D. 考察

2010 年度の後ろ向き研究の解析ではプラークスコアが粥状硬化で高い結果であり、過去の報告と一致するものと考えられた。2011 年度の前向き研究では症例数が少なく統計学的有意差を得ることができなかったが、頸動脈における pulsatility index が一つの指標になる可能性が示唆された。血管径については外膜間距離および内膜間距離で違いがある可能性もあり、統一したデータを蓄積し、再検討を施行する必要があると推察された。

E. 結論

2010年度施行の後ろ向き研究の再解析を施行した。2011年度の前向き研究では61例の登録を行い、**pulsatility index** が粥状硬化と細動脈硬化の鑑別に有効である可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

(分担研究報告書には記入せずに、総括研究報告書にまとめて記入)

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

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

研究要旨： 細動脈硬化を含む動脈硬化の指標となるパラメーターを探索するため、昨年度の後向き研究に引き続き、頸動脈エコー検査と MRI を中心とした脳血管障害患者のデータに関する前向き研究を開始した。今年度は現時点で約 20 症例の登録を行い、データベースを作成とデータクリーニングを行っている。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する。一方、細動脈硬化の指標となりうる可能性のある MRI 上の大脳白質病変（white matter hyperintensity: WMH）と経頭蓋カラードプラ検査における中大脳動脈（middle cerebral artery:MCA）血流速度を比較し、両者の関係も検討した。細動脈硬化の評価において、WMH では脳室周囲白質病変（periventricular hyperintensity: PVH）よりも深部白質病変（ deep white matter hyperintensity: DWMH ）が有用となる可能性が示唆された。

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。このうち細動脈硬化は、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。当施設では、他施設との前向き研究に加え、細動脈硬化の指標となりうる可能性のある MRI 上の大脳白質病変（white matter hyperintensity: WMH）と経頭蓋カラードプラ検査（transcranial color sonography: TCCS）における中大脳動脈（middle cerebral artery:MCA）血流速度を比較し、両者の関係も検討した。

B. 研究方法

【後向き研究】

2008年6月から2010年5月までに福井大学医学部附属病院でMRIおよび頸動脈エコー

一を施行した、脳血管障害例 146 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、pustility 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。

【前向き研究】

2011 年 11 月から 2013 年 3 月までに福井大学医学部附属病院で MRI および頸動脈エコーを施行した脳血管障害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、pustility index)、MRI・MRA の所見、脈波伝搬速度についてデータを収集する。側頭部より経頭蓋ドプラー検査で頭蓋内主要血管の血流波形が得られる症例では、血流波形の pulsatility index および、息こらえ法による脳血管反応性を計測する。収集した検査値よりデータベースを作成する。

【大脳白質病変研究】

2009 年 3 月より 2011 年 11 月までに TCCS と頭部 MRI を実施しえた連続 151 例 (年齢 67.3 ± 14.0 歳、男性 132 例、女性 19 例) を対象とした。WMH は Shinohara らの分類に従い PVH と DWMH に分け、左右の PVH 及び DWMH について MCA の拡張終末期速度 (end diastolic velocity: EDV) を比較した。それぞれの重症度に従い PVH は I~IV 群に、DWMH は 1~4 群に分類した。

(倫理面への配慮)

この研究は、福井大学医学部附属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

福井大学登録データ (後ろ向き研究)

性別 男性 93 名, 女性 53 名

年齢 72.8 ± 11.7 歳

脳梗塞 98.6%

最大 IMT 右 1.85 ± 0.98 mm (0.43~5.40 mm), 左 1.86 ± 1.08 mm (0.7~6.80 mm)

PI 右 CCA 1.89 ± 2.00 (1.01~24.8), 左 CCA 1.89 ± 1.45 (0.83~17.2)

PI 右 ICA 1.18 ± 0.28 (0.55~1.99), 左 ICA 1.86 ± 7.22 (0.0~84.9)

内頸動脈狭窄 (50%以上) あり 47 名, なし 93 名