

## 福井大学登録データ（前向き研究）

データ収集中。

### 大脳白質病変研究

右 MCA-EDV では PVH I 群 ( $p < 0.05$ )、II 群 ( $p < 0.01$ )、III 群 ( $p < 0.01$ )、IV 群 ( $p < 0.05$ ) が、それぞれ 0 群に対し有意に低下していた (図)。PVH III 群は I 群 ( $p < 0.05$ ) に対しても有意に低下していた。また、DWMH 3 群 ( $p < 0.01$ ) と 4 群 ( $p < 0.01$ ) は 0 群に対し有意に低下していた。左 MCA-EDV では PVH II 群 ( $p < 0.01$ ) と III 群 ( $p < 0.01$ ) が、それぞれ 0 群に対し有意に低下していた。PVH III 群は I 群 ( $p < 0.05$ ) に対しても有意に低下していた。DWMH 3 群は 0 群 ( $p < 0.01$ ) と 2 群 ( $p < 0.05$ ) に対し有意に低下していた。

### D. 考察

後ろ向き研究では脈波伝播速度や経頭蓋カラードプラ検査が十分に行えず、多角的なデータ収集が不足していた。前向き研究ではこの点を克服すべく、データ収集に努めている。

大脳白質病変研究では、同じ白質病変でも MCA 血流速度低下は PVH の重症度と強く相関し、DWMH との相関は弱かった。大脳白質内部は細動脈による供血を受けており、細動脈硬化の影響を受ける可能性が高い。既論文 (Kim et al. BIOL PSYCHIATRY 2008;64:273–280) では、PVH と DWMH の両者はともに虚血所見であるものの、PVH は hypoperfusion を成因とし、DWMH は small vessel disease を成因とすることを推定している。MCA 血流速度の低下は血流量の低下を反映する可能性があり、血流速度の低下に影響される PVH よりも影響を受けにくい DWMH の方が細動脈硬化の指標となりうる可能性が高いと考えられた。今後は PWV や CAVI 所見と DWMH の検討を進める必要がある。

### E. 結論

後ろ向き研究では、過去 2 年間の脳血管障害患者 146 例の患者背景、MRI・MRA 所見、頸動脈エコー所見、脈波伝播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。前向き研究は、データ収集中である。大脳白質病変研究では、特に PVH で MCA 血流速度の低下と強い相関があり、細動脈硬化の指標はむしろ DWMH が望ましいと考えられた。

### F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

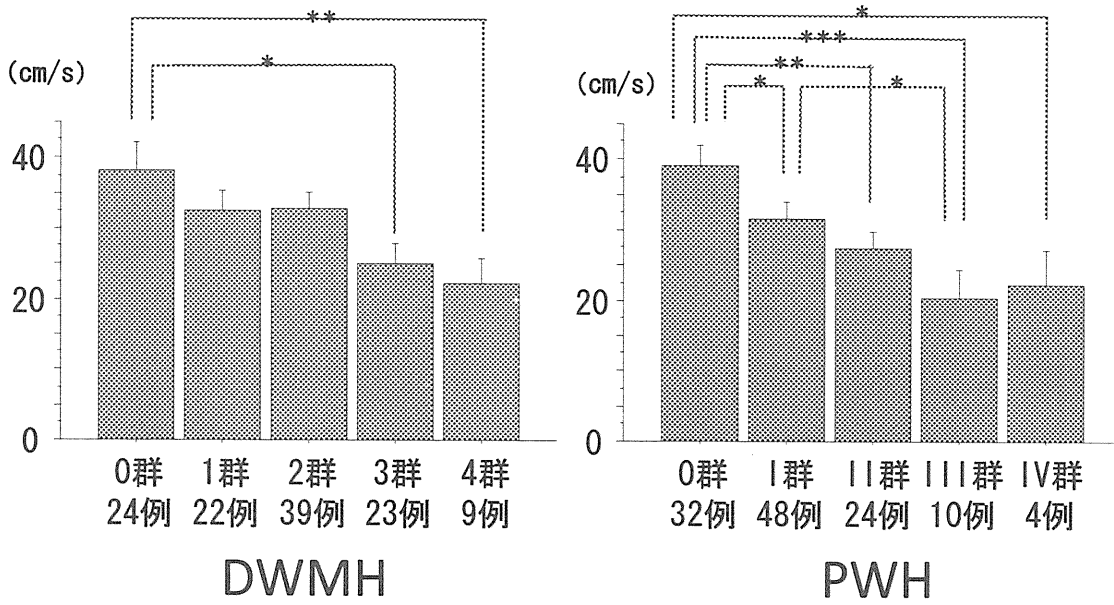
- 1) 山村 修、黒沼由香、武田朋子、中地 亮、松永晶子、濱野忠則、米田 誠、前田文江、今本 徹、浜田敏彦、吉田治義: 大脳白質病変と中大脳動脈血流速度の比較. 第36回日本脳卒中学会総会. 2011年7月31日、京都.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

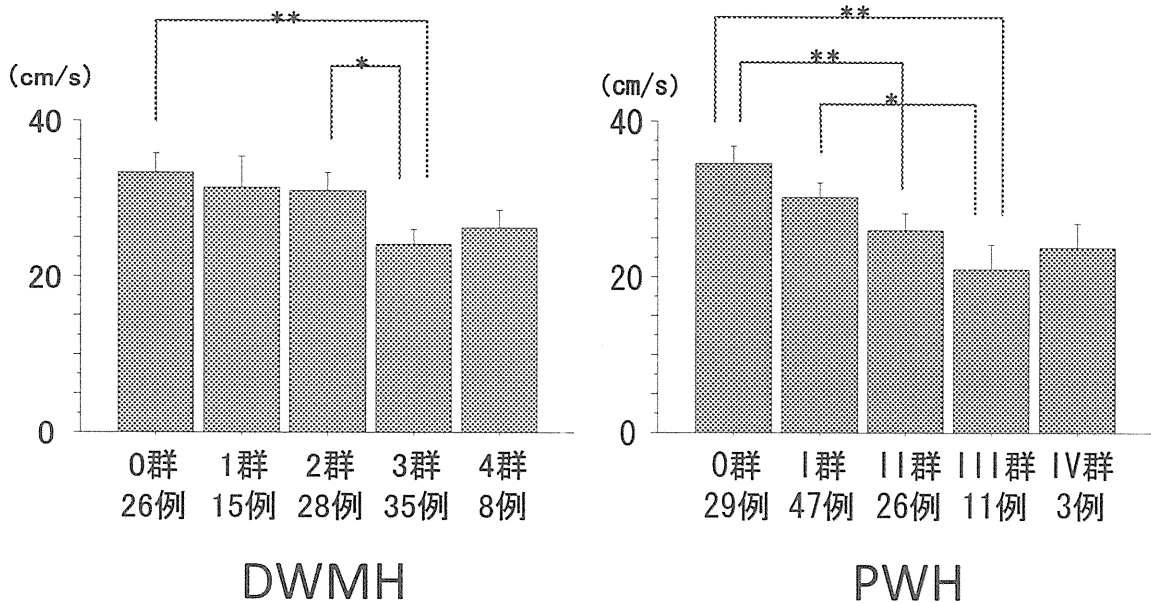
【図】 大脳白質病変と中大脳動脈拡張末期血流速度の比較

DWMH, PWHと右MCA-EDV



\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

DWMH, PWHと左MCA-EDV



\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$

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 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

研究要旨：脳卒中の基盤となる動脈硬化は粥状硬化と細動脈硬化に大別される。細動脈硬化を評価する指標として有用なものを探索するため、多施設で脳卒中症例に関する後ろ向き研究を行った。データベースを作成し、連結可能匿名化ファイルとして中央事務局に提出し解析した。得られた結果をもとに、細動脈硬化を特異的に評価可能な指標を探索することを目的として以下の前向き研究を計画した。

A. 研究目的

動脈硬化のうち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、背景因子、頸動脈エコーで得られる各指標、MRI・MRA 所見、脈波伝播速度、脳血管反応性などを調査・集計し、各病型との関連性について解析を行い、細動脈硬化を特異的に評価可能な指標を探索し、細動脈硬化に注意を払った診断や治療法を確立することである。

B. 研究方法

アテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞、脳出血症例を対象に、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、脈波伝播速度、TCD 所見などを収集し、データベースを作成し、各臨床病型との関連性について解析する。

（倫理面への配慮）

この研究は、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。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

細動脈硬化を評価する指標として、脈波伝搬速度、頸動脈エコーで得られる血管径および pulsatility index、MRI で得られる白質病変や微小出血が候補として揚げられた。前向き研究での登録・データ処理を行い、細動脈硬化を評価可能な指標を探索し、臨床病型との関連性を含めた解析を行う。

#### D. 考察

登録症例数を増やし、多施設での結果解析に寄与することが重要である。

#### E. 結論

脳卒中の基盤となる動脈硬化のうち、細動脈硬化を評価する指標として有用なものを探索するため、多施設で脳卒中症例に関する後ろ向き研究を行った。得られたデータをもとに前向き研究を計画実施し、細動脈硬化を特異的に評価可能な指標を探索する。

#### 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

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

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

研究要旨：頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)が将来の心血管病の発症を予測可能であることがいくつか報告されているが、日本人を対象とした報告がほとんどない。そこで、今回都市部一般住民を対象に検討した。吹田研究対象者のうち、頸動脈エコー検査を実施して脳卒中、虚血性心疾患(IHD)の既往のない5,331名（平均年齢55.3歳）を平均8.7年追跡した。平均IMT値は分岐開始部より10mm心臓側の部位のIMTを測定した。測定可能部位で最大のIMT値をMax-IMTと定義した。IMT値で見た場合、平均IMT値で評価するよりも、最大IMT値の方が循環器病発症の予測が可能である。プラークも1.1mmを基準にするよりも1.4mmを基準にしたほうが循環器病の予測が可能であるといえることが本研究で明らかとなった。

#### A. 研究目的

頸動脈内膜中膜複合体厚(IMT)が将来の心血管病の発症を予測可能であることがいくつか報告されている。しかし欧米人を対象としたものであり、日本人を対象とした報告がほとんどない。そこで、日本の都市部一般住民を対象に頸動脈IMTと循環器病発症との関係を検討することを目的とする。

#### B. 研究方法

吹田研究対象者のうち、頸動脈エコー検査を実施して脳卒中、虚血性心疾患(IHD)の既往のない5,331名（平均年齢55.3歳）を平均8.7年追跡した。頸動脈IMTは超音波機器（東芝SSA-250A）を用い、平均IMT値は分岐開始部より10mm心臓側の部位のIMTを測定した。測定可能部位で最大のIMT値をMax-IMT、総頸動脈で最大のIMT値をCMax-IMTとした。IMTが1.1mm以上または1.4mm以上をプラークありと定義した(それぞれPQ1, PQ2)。ベースライン時調査以降の新規の脳卒中、IHD発症の有無を追跡した。IMT、プラークと循環器病発症との関係は、性年齢、body mass index、既往歴(血圧カテゴリー[JSH2009ガイドライン]、糖尿病、脂質異常症)、喫煙、飲酒歴調整による多変量調整Cox比例ハザードモデルを用いて解析した。

（倫理面への配慮）

本研究計画は、厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「行政機関の保有する個人情報に関する法律」に従って作成されている。事

前に本研究の趣旨および安全性などについて十分に説明し、本研究への参加のインフォームド・コンセントを取得したうえで実施する。また、得られたいかなる個人情報についても秘密が厳守されることを保証する。

### C. 研究結果

46,561人年の追跡期間に、脳梗塞124名、出血性脳卒中49名、その他の脳卒中12名、IHD125名の発症が観察された。

表1. 平均IMTカテゴリー別によるベースライン対象者背景

	平均 IMT, mm			
	<0.75	≥0.75 ~ <0.825	≥0.825 ~ <0.925	≥0.925
男性 年齢, 歳	43±10	51±10	59±9	65±9
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	22.4±2.7	22.9±2.8	23.2±2.9	23.1±2.8
収縮期血圧, mmHg	117±14	122±18	131±20	137±21
拡張期血圧, mmHg	76±11	79±11	82±11	81±12
総コレステロール, mg/dL	197±33	200±32	202±32	208±35
HDL コレステロール, mg/dL	53±13	51±14	50±13	49±13
最大 IMT, mm	1.08±0.53	1.39±0.65	1.67±0.66	2.22±0.91
最大 IMT (総頸動脈部位), mm	0.84±0.36	0.98±0.44	1.08±0.23	1.41±0.45
糖尿病既往歴, %	2	6	6	12
現在喫煙, %	53	47	44	43
現在飲酒, %	82	78	74	68
女性 年齢, 歳	43±9	54±9	59±9	65±8
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	21.2±2.7	22.2±3.0	22.9±3.3	23.1±3.3
収縮期血圧, mmHg	114±16	123±19	129±21	140±22
拡張期血圧, mmHg	72±11	77±11	78±12	80±13
総コレステロール, mg/dL	198±34	214±35	223±36	227±35
HDL コレステロール, mg/dL	61±14	60±14	58±14	56±14
最大 IMT, mm	0.97±0.44	1.21±0.52	1.44±0.48	1.88±0.67
最大 IMT (総頸動脈部位), mm	0.80±0.11	0.95±0.40	1.05±0.20	1.35±0.35
糖尿病既往歴, %	1	2	6	6
現在喫煙, %	12	11	8	9
現在飲酒, %	40	33	28	23

表 2 は平均 IMT カテゴリー別による循環器病発症の多変量調整リスクを示したものです。平均 IMT 値 0.75mm 未満を基準とした場合、0.925mm 以上の調整ハザード比 (95% 信頼区間) は男女合わせて 2.6 (1.4-4.9)、男性で 3.8 (1.4-9.8)でしたが、助成は関連性が見られなかった。

表 2. 平均 IMT カテゴリー別による循環器病発症の多変量調整ハザード比

	平均 IMT, mm				0.1 mm 当たり
	<0.75	≥0.75 and <0.825	≥0.825 and <0.925	≥0.925	
男女合計					
発症数/ 人年	13/11,470	36/10,668	86/12,834	175/11,589	
多変量調整 HR	1	1.5 (0.8-2.9)	1.8 (0.9-3.4)	<b>2.6 (1.4-4.9)</b>	<b>5.9 (2.5-14.1)</b>
男性					
発症数/ 人年	5/3,988	17/4,596	49/5,774	117/6,489	
多変量調整 HR	1	1.8 (0.6-4.9)	2.5 (0.9-6.4)	<b>3.8 (1.4-9.8)</b>	<b>10.2 (3.6-28.4)</b>
女性					
発症数/ 人年	8/7,482	19/6,072	37/7,060	58/5,101	
多変量調整 HR	1	1.3 (0.5-3.2)	1.4 (0.6-3.2)	1.8 (0.8-4.4)	2.2 (0.5-10.4)

多変量調整：(性) 年齢、body mass index, 血圧カテゴリー (至適、正常、正常高値、高血圧), 糖尿病, 総コレステロール, HDL コレステロール, 喫煙, 飲酒.

HR, ハザード比



表3は、最大IMT値カテゴリー別による循環器病発症の調整リスクを示したものである。最大IMT値1.00mm未満を基準とした場合の1.70mm以上における循環器病発症リスク（95%信頼区間）は、男女あわせて2.1（1.3-3.2）、男性で3.4（1.6-7.3）、助成で3.4（1.6-7.3）出会った。

表3. 最大IMTカテゴリー別による循環器病発症の多変量調整ハザード比

	最大 IMT, mm				per 0.1 mm
	<1.00	≥1.00 and <1.25	≥1.25 and <1.70	≥1.70	
男女合計					
発症数/ 人年	28/14,603	40/8,905	71/12,121	171/10,932	
多変量調整 HR 1		1.1 (0.7-1.8)	1.1 (0.7-1.8)	<b>2.1 (1.3-3.2)</b>	<b>1.4 (1.2-1.6)</b>
男性					
発症数/ 人年	8/4,814	16/3,435	41/5,774	123/6,822	
多変量調整 HR 1		1.5 (0.6-3.7)	1.8 (0.8-3.9)	<b>3.4 (1.6-7.3)</b>	<b>1.4 (1.2-1.6)</b>
女性					
発症数/ 人年	8/9,788	16/5,469	41/6,347	123/4110	
多変量調整 HR 1		1.5 (0.6-3.7)	1.8 (0.8-3.9)	<b>3.4 (1.6-7.3)</b>	<b>1.4 (1.2-1.6)</b>

多変量調整：(性)年齢、body mass index, 血圧カテゴリー (至適、正常、正常高値、高血圧), 糖尿病, 総コレステロール, HDL コレステロール, 喫煙, 飲酒.

HR, ハザード比

表 4 は、最大 IMT カテゴリ別による脳卒中病形別、虚血性心疾患発症の調整リスク (95%信頼区間) を示したものです。最大 IMT 値 1.00mm 未満を基準とした場合、1.71mm 以上で全脳卒中発症の調整リスクは 1.9 (1.1-3.4)、虚血性心疾患発症の調整リスクは 2.3 (1.1-4.7) であった。

表 4. 最大 IMT カテゴリ別による脳卒中病型別、虚血性心疾患発症の多変量調整ハザード比

	最大 IMT, mm				0.1 mm 当り
	<1.00	≥1.00 and <1.25	≥1.25 and <1.70	≥1.70	
全脳卒中					
発症数	18	33	43	91	
多変量調整 HR 1		1.4 (0.8-2.6)	1.1 (0.6-2.1)	<b>1.9 (1.1-3.4)</b>	<b>1.3 (1.1-1.6)</b>
脳梗塞					
発症数	10	17	32	65	
多変量調整 HR 1		1.0 (0.4-2.3)	1.2 (0.6-2.6)	1.8 (0.9-3.7)	<b>1.4 (1.1-1.7)</b>
出血性脳卒中					
発症数	6	13	11	19	
多変量調整 HR 1		2.7 (1.0-7.6)	1.4 (0.5-4.1)	2.8 (1.0-8.2)	1.0 (0.6-1.6)
虚血性心疾患					
発症数	10	7	28	80	
多変量調整 HR 1		0.5 (0.2-1.4)	1.1 (0.5-2.3)	<b>2.3 (1.1-4.7)</b>	<b>1.5 (1.3-1.8)</b>

変量調整：(性)年齢、body mass index, 血圧カテゴリー (至適、正常、正常高値、高血圧), 糖尿病, 総コレステロール, HDL コレステロール, 喫煙, 飲酒.king.

HR, ハザード比

表5は、総頸動脈の最大IMTをカテゴリー別に分けて、脳卒中 病型別、虚血性心疾患発症発症リスクを見たものである。総頸動脈の最大IMT0.90mm未満を基準にした場合、1.15mm以上の全脳卒中の危険度は1.7(1.0-2.8)、脳梗塞の危険度は2.2(1.1-4.3)であった。

表5. 総頸動脈における最大IMTカテゴリー別による脳卒中 病型別、虚血性心疾患発症の多変量調整ハザード比

	総頸動脈における最大IMT, mm				0.1 mm 当り
	<0.90	≥0.90 and <1.00	≥1.00 and <1.15	≥1.15	
<b>全脳卒中</b>					
発症数	28	35	31	91	
多変量調整 HR 1		1.2 (0.7-2.0)	1.5 (0.8-2.6)	<b>1.7 (1.0-2.8)</b>	<b>1.3 (1.0-1.7)</b>
<b>脳梗塞</b>					
発症数	12	25	21	66	
多変量調整 HR 1		1.7 (0.8-3.6)	1.9 (0.9-3.9)	<b>2.2 (1.1-4.3)</b>	<b>1.4 (1.1-1.9)</b>
<b>出血性脳卒中</b>					
発症数	14	8	8	19	
多変量調整 HR 1		0.7 (0.3-1.8)	1.2 (0.5-3.3)	1.4 (0.6-3.3)	1.2 (0.7-2.3)
<b>虚血性心疾患</b>					
発症数	13	18	21	73	
多変量調整 HR 1		1.1 (0.5-2.4)	1.7 (0.8-3.6)	2.4 (1.2-4.7)	<b>1.6 (1.3-2.0)</b>

多変量調整：(性)年齢、body mass index, 血圧カテゴリー (至適、正常、正常高値、高血圧), 糖尿病, 総コレステロール, HDL コレステロール, 喫煙, 飲酒.

HR, ハザード比

表 6 は、総頸動脈のプラークの定義を 1.1mm 以上と定義した場合の、循環器病とその病型別の発症調整リスクを示したものである。頸動脈全体でのプラークありとした時の、循環器病発症の調整リスクは 1.4 (1.0-2.2)、総頸動脈でのプラークありとした時の循環器病発症調整リスクは 1.8 (1.4-2.4)、内頸動脈でのプラークありとした時の循環器病発症調整リスクは 1.4 (1.1-1.9) であった。また、虚血性心疾患、脳梗塞まで関連性が見られるのは、総頸動脈でプラークが見られるかどうかの時のリスクが一番現れやすかった。

表 6. 頸動脈プラーク (>1.1 mm)有無別による循環器病とその病型別の多変量調整ハザード比

プラーク有無別	頸動脈全体		総頸動脈		分岐部		内頸動脈	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
人年	14,633	31,929	29,932	16,629	18,082	28,120	41,656	4,876
<b>循環器病</b>								
発症数	28	282	91	219	53	252	235	75
多変量調整 HR	1	<b>1.4 (1.0-2.2)</b>	1	<b>1.8 (1.4-2.4)</b>	1	1.2 (0.9-1.6)	1	<b>1.4 (1.1-1.9)</b>
<b>虚血性心疾患</b>								
発症数	10	115	30	95	20	102	85	40
多変量調整 HR	1	1.4 (0.7-2.7)	1	<b>2.2 (1.4-3.5)</b>	1	1.1 (0.7-1.9)	1	<b>2.0 (1.3-3.0)</b>
<b>脳卒中</b>								
発症数	18	167	61	124	33	150	150	35
多変量調整 HR	1	1.5 (0.9-2.5)	1	<b>1.6 (1.1-2.3)</b>	1	1.2 (0.8-1.8)	1	1.1 (0.8-1.6)
<b>脳梗塞</b>								
発症数	10	114	37	87	17	105	97	27
多変量調整 HR	1	1.4 (0.7-2.7)	1	<b>1.5 (1.0-2.3)</b>	1	1.4 (0.8-2.4)	1	1.2 (0.8-1.9)
<b>出血性脳卒中</b>								
発症数	6	43	20	29	13	36	45	4
多変量調整 HR	1	2.2 (0.8-5.6)	1	1.9 (1.0-3.7)	1	1.2 (0.6-2.4)	1	0.6 (0.2-1.7)

多変量調整：(性) 年齢、body mass index, 血圧カテゴリー (至適、正常、正常高値、高血圧), 糖尿病, 総コレステロール, HDL コレステロール, 喫煙, 飲酒.

HR, ハザード比

表 7. 頸動脈プラーク(>1.4 mm)有無別による循環器病とその病型別の多変量調整ハザード比

プラーク有無別	頸動脈全体		総頸動脈		分岐部	
	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)
人年	26,305	20,256	42,316	4,245	26,124	20,105
循環器病						
発症数	76	234	221	89	74	230
多変量調整 HR	1	<b>1.7 (1.3-2.3)</b>	1	<b>1.9 (1.5-2.5)</b>	1	<b>1.7 (1.3-2.3)</b>
虚血性心疾患						
発症数	19	106	81	44	20	104
多変量調整 HR	1	<b>2.8 (1.7-4.7)</b>	1	<b>2.6 (1.7-3.8)</b>	1	<b>2.6 (1.5-4.3)</b>
脳卒中						
発症数	57	128	140	45	54	126
多変量調整 HR	1	1.4 (0.9-1.9)	1	<b>1.6 (1.1-2.2)</b>	1	<b>1.4 (1.0-2.0)</b>
脳梗塞						
発症数	30	94	91	33	28	93
多変量調整 HR	1	<b>1.8 (1.1-2.8)</b>	1	<b>1.5 (1.0-2.4)</b>	1	<b>1.9 (1.2-3.0)</b>
出血性脳卒中						
発症数	22	27	40	9	21	26
多変量調整 HR	1	1.0 (0.6-2.0)	1	1.8 (0.8-4.0)	1	1.0 (0.5-1.9)

多変量調整：(性) 年齢、body mass index, 血圧カテゴリー (至適、正常、正常高値、高血圧), 糖尿病, 総コレステロール, HDL コレステロール, 喫煙, 飲酒.

HR, ハザード比

表 7 は、総頸動脈のプラークの定義を 1.4mm 以上と定義した場合の、循環器病とその病型別の発症調整リスクを示したものである。頸動脈全体、総頸動脈、分岐部いずれで見ても、プラークの定義を 1.4mm 以上にした時の循環器病とその病型別発症との関係がよく見られる。

#### D. 考察

頸動脈の IMT 値は、脳梗塞や虚血性心疾患の発症を予測できる指標として用いることが可能である。IMT 値で見た場合、平均 IMT 値で評価するよりも、最大 IMT 値の方が、循環器病発症の予測が可能である。プラークも 1.1mm を基準にするよりも 1.4mm を基準にしたほうが循環器病の予測が可能であるといえる。

#### E. 結論

頸動脈 IMT、特に総頸動脈最大 IMT は循環器病発症の予測因子であることが分かった。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kokubo Y. Traditional risk factor management for stroke: a never-ending challenge for health behaviors of diet and physical activity. *Curr Opinion Neurol*. 2012;25:11-17.
2. Kokubo Y. Associations of impaired glucose metabolism and dyslipidemia with cardiovascular disease: What have we learned from Japanese cohort studies for individualized prevention and treatment? *EPMA Journal*. 2011;2:75-81.

##### 2. 学会発表

1. Kokubo Y, Koga M, Watanabe M, Toyoda K, Nagatsuka K, Miyamoto Y. The 8.7-year Follow-up for Prediction of Stroke by Enlargement of Carotid Arteries in General Urban Cohort: The Suita Study. *Stroke*. 2012;43:A184.
2. Endo K, Kokubo Y, Toyoda K, Koga M, Minematsu K, Miyamoto Y. The Combined Impact of Glucose Abnormality and Blood Pressure Category on Carotid Atherosclerosis in a General Urban Japanese Population: The Suita Study. *Stroke*. 2012;43 A2882.
3. Ohara T, Kokubo Y, Toyoda K, Koga M, Nagatsuka K, Nakamura S, Minematsu K, Miyamoto Y. The impact of chronic kidney disease on carotid atherosclerosis in a general Japanese urban population: the Suita Study. *Stroke*. 2012;43:A2642.
4. Fukuda M, Yokota C, Kokubo Y, Sawamura T, Miyamoto Y, Minematsu K, Toyoda K. Elevated serum soluble Lectin-like oxidized LDL receptor-1 (sLOX1) is associated with increased ischemic stroke risk: A case-control study. *Stroke*. 2012;43:A2939.
5. Kokubo Y, Toyoda K, Watanabe M, Ono Y, Miyamoto Y, Nagatsuka K. Impact of Carotid Plaque on the Risk of Stroke and Ischemic Heart Disease in a Japanese Urban Population:

The Suita Study. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31;Suppl 2,7.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

研究成果の刊行に関する一覧

長東 一行

<雑誌>

1. Funaki T, Iihara K, Miyamoto S, Nagatsuka K, Hishikawa T, Ishibashi-Ueda H: Histologic characterization of mobile and nonmobile carotid plaques detected with ultrasound imaging. *J Vasc Surg* 2011;53:977-83.
2. 永野恵子, 長東一行: 頸動脈超音波法の活用. *The Lipid* 22 : 204-209, 2011.
3. 土井尻遼介, 長東一行: 頸動脈超音波検査. *血圧* 18 : 1203-1208, 2011.
4. 神吉秀明, 長東 一行: 頸動脈超音波診断の進歩. *脳と循環* 2012, 17: 27-30.
5. 斎藤こずえ: 頸動脈エコーのトピックス. *メディカル・ビューポイント(MVP)* Vol.33No.4, P.4, 2012年4月10日
6. Oyama N, Moriwaki H, Yamada N, Nagatsuka K, Naritomi H: Estimation of Stroke Etiology from Lesion Patterns on Diffusion-Weighted MRI in Patients with Carotid Artery Occlusive Disease. *European Neurology* in press

内山 真一郎

<雑誌>

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, Shimzu 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.

松本 昌泰

<雑誌>

1. Ishihara A, Miyachi T, Nakamura T, Ohtsuki T, Kimura Y, Kihara K, Yamawaki T, Matsumoto M: Relationship between 3-O-methyldopa and the clinical



effects of entacapone in advanced Parkinson's disease. Hiroshima Univ Med 60:57-62, 2011.

2. Kono T, Ohtsuki T, Hosomi N, Takeda I, Aoki S, Sueda Y, Ishihara K, Nakamura T, Yamawaki T, Matsumoto M : Cancer-associated ischemic stroke is associated with elevated D-dimer and fibrin degradation product levels in acute ischemic stroke with advanced cancer. GeriatrGerontolIntin in press.
3. Aoki S, Ohtsuki T, Hosomi N, Sueda Y, Kono T, Yamawaki T, Matsumoto M : Blood pressure variability and prognosis in acute ischemic stroke with vascular compression on the rostral ventrolateral medulla (RVLM). Hypertens Res 34:617-622, 2011.
4. Ohtsuki T, Matsumoto M : Prevention of intracranial hemorrhage. III Intracranial cerebral hemorrhage. In Japanese Guidelines for the Management of Stroke 2009 J Stroke Cerebrovasc Dis 20:s75-77, 2011.

<著書>

1. 大槻俊輔、松本昌泰 : 脳梗塞慢性期治療 1 危険因子の管理と再発予防、必携脳卒中ハンドブック改定第二版. (田中耕太郎、高嶋修太郎編) 診断と治療社、東京 p260-265, 2011.
2. 大槻俊輔、松本昌泰 : 脳血管障害 高血圧ナビゲーター. (熊谷裕生、小室一成、堀内正嗣、森下竜一編) メジカルレビュー社、東京 p158-161, 2011.
3. 大槻俊輔、宮地隆史、松本昌泰 : Treatable dementia (治療可能な認知症) を見逃さないために、脳疾患画像読影のコツと pitfall Monthly Book of Medical Rehabilitation 増刊号 132 号. (安保雅博編) 全日本病院出版社、東京 p139-142, 2011.
4. 大槻俊輔、松本昌泰 : (6) 脳梗塞・一過性脳虚血発作 (TIA) 肥満症診断基準 2011 肥満症診断基準 2011. (日本肥満学会肥満症診断基準検討委員会編) 日本肥満学会誌「肥満研究」臨時増刊号. 協和企画、大阪 p49-51, 2011.
5. 大槻俊輔、松本昌泰 : 脳血管障害 高血圧ナビゲーター第 3 版. (熊谷裕生、小室一成、堀内正嗣、森下竜一編) メディカルレビュー社、東京 p150-153, 2011.
6. 大槻俊輔、松本昌泰 : 脳血管障害 つまづき症例で学ぶ薬の処方徹底トレーニング これだけは知っておきたい “つまづきポイント” と “処方のコツ”. (藤村昭夫編)、羊土社、東京 p252-263, 2011.
7. 大槻俊輔、松本昌泰 : 脳卒中再発予防と脂質管理、スタチンの役割について教えてください 脳卒中診療 Q&A 第二版. 中外出版、東京 p264-266, 2012.
8. 大槻俊輔 脳卒中と歯科診療. (松本昌泰監修)、広島県歯科衛生連絡協議会、広島 p1-10, 2012.

藤代 健太郎

<著書>

1. 藤代 健太郎: 頸部・頸動脈を含む 最新 超音波診断データブック. メジカルビュー、東京 p30-34, 2011.
2. 藤代 健太郎: 胸痛 症候からたどる鑑別診断、ロジカルシンキング. (後藤英司、奈良信雄、藤代健太郎編) メジカルビュー、東京 p133-143, 2011.

山村 修

<著書>

1. 山村 修: 治療開始後も症状が進行する場合の考え方と対応 必携脳卒中ハンドブック (改訂第2版). (田中耕太郎、高嶋修太郎編) 診断と治療社、東京 p237-239, 2011

多賀谷 昌史

<雑誌>

1. Okazaki S, Sakaguchi M, Hyun B, Nagano K, Tagaya M, Sakata Y, Sakaguchi T, Kitagawa K: Cerebral Microbleeds Predict Impending Intracranial Hemorrhage in Infective Endocarditis. *Cerebrovascular Diseases* 32:483-488, 2011. (2011年11月)

小久保 喜弘

<雑誌>

1. Kokubo Y. Traditional risk factor management for stroke: a never-ending challenge for health behaviors of diet and physical activity. *Curr Opinion Neurol*. 2012;25:11-17.
2. Kokubo Y. Associations of impaired glucose metabolism and dyslipidemia with cardiovascular disease: What have we learned from Japanese cohort studies for individualized prevention and treatment? *EPMA Journal*. 2011;2:75-81.

## 関連業績一覧

# Histologic characterization of mobile and nonmobile carotid plaques detected with ultrasound imaging

Takeshi Funaki, MD,<sup>a</sup> Koji Iihara, MD, PhD,<sup>a</sup> Susumu Miyamoto, MD, PhD,<sup>b</sup> Kazuyuki Nagatsuka, MD, PhD,<sup>c</sup> Tomohito Hishikawa, MD, PhD,<sup>a</sup> and Hatsue Ishibashi-Ueda, MD, PhD,<sup>d</sup> *Osaka and Kyoto, Japan*

**Objectives:** Although mobile plaques in the carotid arteries detected by duplex ultrasound imaging are considered to cause unstable neurologic symptoms such as crescendo transient ischemic attack or progressive stroke, the histology of mobile plaques has not been sufficiently documented. This study examined the histopathologic features of mobile plaques of the carotid artery and compared the histopathology between mobile and nonmobile plaques.

**Methods:** Of 228 carotid plaques assessed by preoperative carotid ultrasound imaging, 21 (9.3%) were diagnosed as mobile symptomatic plaques. Of these, 18 were intact after excision by endarterectomy and enrolled for histologic examination. From the remaining 207 nonmobile plaque specimens, 17 nonmobile but symptomatic plaque specimens were extracted for histologic comparison. An investigator blinded to the ultrasound findings assessed both plaque specimens for fibrous cap thickness, fibrous cap rupture, fibrous cap area, necrotic core size, inflammatory cells, intraplaque hemorrhage, and mural thrombus. Clinical data, including progressive ischemic symptoms after admission, were also examined.

**Results:** Progressive ischemic symptoms were more frequently seen in patients with mobile plaques than in those with nonmobile plaques (33.3% vs 0%,  $P = .02$ ). The ratio of the cross-sectional area of the necrotic core to that of the entire plaque was significantly larger for mobile plaques than for nonmobile plaques (mean, 0.660 vs 0.417,  $P < .0001$ ). Mural thrombus was more prevalent among mobile plaques (89%) than among nonmobile plaques (59%), but the difference was not significant ( $P = .06$ ). The median minimum thickness of the fibrous cap was extremely small in both groups (80  $\mu\text{m}$  in mobile plaques and 100  $\mu\text{m}$  in nonmobile plaques,  $P = .33$ ).

**Conclusions:** The histologic characteristics of mobile carotid plaques are different from those of nonmobile symptomatic plaques, especially in the area of the necrotic core. This histologic difference may partly explain the unstable neurologic presentations of patients with mobile carotid plaques. (*J Vasc Surg* 2011;53:977-83.)

Mobile components in symptomatic carotid plaques, as detected with a duplex ultrasound scan using the recently developed high-resolution real-time B-mode system, are assumed to cause unstable neurologic symptoms such as crescendo transient ischemic attack or progressive stroke. These types of plaque with mobility have been denoted variously in several case reports as “mobile plaques,”<sup>1</sup> “floating plaques,”<sup>2-4</sup> “mobile thrombi,”<sup>5</sup> or “floating thrombi.”<sup>6,7</sup> Some authors have emphasized the high potential of the mobile plaque to cause recurrence of ischemic attacks within a short period.<sup>5,8,9</sup> They have also speculated

that plaque disruption and mural thrombus resulted in mobile plaques.<sup>5,6</sup>

Previous reports have not, however, sufficiently documented the mechanism of that mobility or the histologic feature of such plaques. We hypothesized that certain histologic differences may exist between mobile and nonmobile symptomatic carotid plaques as long as clinical symptoms caused by mobile plaques are more unstable than those by nonmobile plaques. To confirm this hypothesis, we compared the prevalence of several histologic factors between mobile and nonmobile plaques in symptomatic patients, with the examination of clinical data including progressive ischemic symptoms after admission.

From the Department of Neurosurgery,<sup>a</sup> Cerebrovascular Division, Department of Medicine,<sup>c</sup> and Department of Pathology,<sup>d</sup> National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka; and Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto.<sup>b</sup>

Competition of interest: none.

Additional material for this article may be found online at [www.jvascsurg.org](http://www.jvascsurg.org).

Reprint requests: Takeshi Funaki, MD, Department of Neurosurgery, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Kawahara-cho and Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto, Japan (e-mail: [funaki1103@gmail.com](mailto:funaki1103@gmail.com)).

The editors and reviewers of this article have no relevant financial relationships to disclose per the JVS policy that requires reviewers to decline review of any manuscript for which they may have a competition of interest.

0741-5214/\$36.00

Copyright © 2011 by the Society for Vascular Surgery.

doi:10.1016/j.jvs.2010.10.105

## METHODS

This study was performed in accordance with the ethical guidelines of our institution and included patients' informed consent.

**Plaque selection.** Between April 2003 and March 2008, 228 carotid plaques were excised by carotid endarterectomy (CEA) at the National Cerebral and Cardiovascular Center, Osaka, Japan. All patients had been assessed with preoperative carotid ultrasound imaging, and 21 symptomatic patients (9.3%) had been diagnosed with mobile plaques. The study excluded 3 of 21 mobile plaque specimens after the histologic examination because they