

Cerebrovasc Dis 2012;21:165-173

14. 内山真一郎：新規経口抗凝固薬 up to date. 心臓 2012;44:4-8
15. 内山真一郎：日本における脳梗塞と心房細動—発症率と重症度。Jmed Mook 21、後藤信哉 編、日本医事新報社 東京 pp9-12, 2012
16. 内山真一郎：一過性脳虚血発作（TIA）。神経疾患最新の治療 2012-2014、小林祥泰、水澤英洋 編、南江堂 東京 pp120-123, 2012

## 2. 学会発表：

1. 赫洋美、堤由紀子、内山真一郎：脳梗塞患者におけるクロピドグレルとシロスタゾールの脂質と頸動脈病変に及ぼす影響。第 38 回日本脳卒中学会総会 2013 東京
2. 石塚健太郎、星野岳郎、清水悟、内山真一郎：Ankle brachial index と脳梗塞急性期の症状増悪との関連。第 38 回日本脳卒中学会総会 2013 東京
3. 堤由紀子、水野聡子、内山真一郎：頸動脈解離の超音波所見と診断基準。第 38 回日本脳卒中学会総会 2013 東京
4. 内山真一郎：症候性頭蓋内動脈狭窄病変に対する抗血小板薬の進展抑制効果。第 38 回日本脳卒中学会総会 2013 東京

## 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

研究分担者 松本昌泰 広島大学医歯薬保健学研究院 脳神経内科学 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、最終年度は2年目に引き続き前向き調査を行い、最終的に12例の症例登録（内1例は同意撤回）を行い、頸動脈エコー、MRI、脈波伝導速度、患者背景についてデータベースを作成し、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

倫理委員会承認後（2012年10月26日）より2012年3月末まで前向きに、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、脳出血患者を登録し、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、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。

（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

12例の症例登録を行った。そのうち1例は同意撤回があり、最終的に11例の解析結果を示す。

男性7名、女性4名、平均年齢75.45歳であり、脳卒中病型分類は、脳梗塞6例、脳出血4例、脳梗塞・脳出血合併例1例で検討を行った。その結果、Max-IMT(右)1.93±1.65、Max-IMT(左)3.18±2.88、プラークスコア(右)3.50±4.02、プラークスコア(左)3.18±2.88であった。

#### D. 考察

中間解析で血管径などに施設間格差があり、計測部位、計測方法を再確認の上、データの修正、欠損値の再調査を行ない、中央事務局にデータを再提出した。

#### E. 結論

前向きに合計12例の症例登録を行い、データを中央事務局において解析した。中央事務局の解析結果では、多変量解析でプラークスコア、内頸動脈の末梢血管抵抗が細動脈硬化と粥状硬化を鑑別するのに有効であることが示された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

##### 1. 論文発表:

Hosomi N, Aoki S, Matsuo K, Deguchi K, Masugata H, Murao K, Ichihara N, Ohya Y, Dobashi H, Nezu T, Ohtsuki T, Yasuda O, Soejima H, Ogawa H, Izumi Y, Kohno M, Tanaka J, Matsumoto M. Association of Serum Anti-Periodontal Pathogen Antibody with Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2012; 34: 385-92.

Hosomi N, Sueda Y, Masugata H, Dobashi H, Murao K, Ueno M, Miki T, Kohno M, Nishiyama A, Matsumoto M. The Optimal Timing of Anti-Hypertensive Medication Administration for Morning Hypertension in Patients with Cerebral Infarction. *Hypertens Res.* 2012; 35: 720-4.

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. Geriatr Gerontol Int. 2012; 12: 468-74.

2. 学会発表

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る脳卒中個別化治療開発に関する研究

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、最終年度は2年目に引き続き前向き調査を行い、最終的に22例の症例登録を行い、頸動脈エコー、MRI、脈波伝導速度、患者背景についてデータベースを作成し、中央事務局に提出した。また検査可能な症例0例で経頭蓋ドプラーを用いた息こらえ法で脳血管反応性を計測し、2例で1年後の頸動脈エコー、脈波伝導速度の再現性についてデータ収集を行った。

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

倫理委員会承認後（2011年8月3日）より2012年12月末まで前向きに、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、脳出血患者を登録し、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、pusatility index）、MRI・MRAの所見、脈波伝播速度についてデータを収集し、データベースを作成した。可能な症例は経頭蓋ドプラーによる血管反応性と1年後の再検を行った。

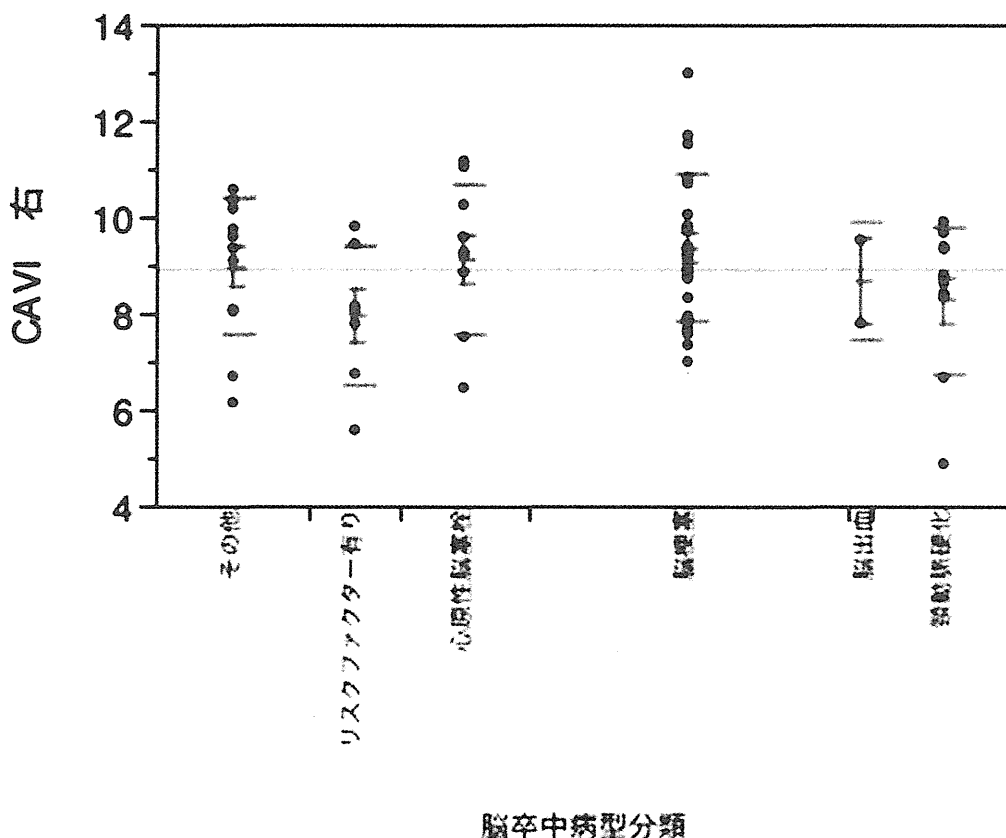
(倫理面への配慮)

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

データを集計した総数は 67 例で、脳梗塞 25 例、脳出血 2 例、心原性脳塞栓 10 例、頸動脈硬化のみ 11 例、糖尿病等動脈硬化リスクファクターのみ 7 例、その他(痴呆、正常圧水頭症、脳腫瘍など)12 例である。各々の右 CAVI の値は、 $9.4 \pm 1.5$ 、 $8.7 \pm 1.2$ 、 $9.1 \pm 1.6$ 、 $8.3 \pm 1.6$ 、 $7.9 \pm 1.5$ 、 $9.0 \pm 1.4$  であった。脳梗塞と頸動脈硬化の CAVI を比べると脳梗塞例の方が高値であるが、症例が少ないため有意ではなかった ( $p=0.057$ )



D. 考察

中間解析で血管径などに施設間格差があり、計測部位、計測方法を再確認の上、データの修正、欠損値の再調査を行ない、中央事務局にデータを再提出した。

#### E. 結論

前向きに合計 22 例の症例登録を行い、データを中央事務局において解析した。中央事務局の解析結果では、多変量解析でプラークスコア、内頸動脈の末梢血管抵抗が細動脈硬化と粥状硬化を鑑別するのに有効であることが示された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

1. 学会発表 : Fujishiro K and Harada M : Examination of the utility of intima-media thickness and plaque score in the common carotid artery as the aortic stiffness index to aorta and lower limbs. 17<sup>th</sup> Meeting of the European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics. 2012 年 5 月 ベニス

#### 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

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 田所靖啓 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るために、最終年度は2年目に引き続き前向き調査を行い、最終的に19例の症例登録を行い、頸動脈エコー、MRI、脈波伝導速度、患者背景についてデータベースを作成し、中央事務局に提出した。また検査可能な症例5例で経頭蓋ドプラーを用いた息こらえ法で脳血管反応性を計測し、5例で1年後の頸動脈エコーの再現性についてデータ収集を行った。

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ることである。

B. 研究方法

倫理委員会承認後（2011年6月10日）より2012年12月末まで前向きに、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、脳出血患者を登録し、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、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。可能な症例は経頭蓋ドプラーによる血管反応性と1年後の再検を行った。



#### (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】2013年3月現在 男性16例、女性3名、平均年齢71.4±8.2歳  
病型分類 脳出血;5例、脳梗塞;13例(アテローム血栓性梗塞5、ラクナ梗塞2、Branch atheromatous disease 3、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。

#### D. 考察

中間解析で血管径などに施設間格差があり、計測部位、計測方法を再確認の上、データの修正、欠損値の再調査を行ない、中央事務局にデータを再提出した。

#### E. 結論

前向きに合計19例の症例登録を行い、データを中央事務局において解析した。中央事務局の解析結果では、多変量解析でプラークスコア、内頸動脈の末梢血管抵抗が細動脈硬化と粥状硬化を鑑別するのに有効であることが示された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

##### 1. 論文発表:

Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Furukado S, Sakaguchi M, Mochizuki H, Kitagawa K. : Association between interleukin-6 levels and first-ever cerebrovascular events in patients with vascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013 Feb;33(2):400-5.

##### 2. 学会発表: 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る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 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、最終年度は2年目に引き続き前向き調査を行い、最終的に62例の症例登録を行い、頸動脈エコー、MRI、脈波伝導速度、患者背景についてデータベースを作成し、中央事務局に提出した。経頭ドプラーならびに1年後の頸動脈エコーおよび脈波伝導速度の計測は同意が得られず不可能であった。

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

倫理委員会承認後（2011年4月12日）より2012年12月末まで前向きに、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、脳出血患者を登録し、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、pustility index）、MRI・MRAの所見、脈波伝導速度についてデータを収集し、データベースを作成した。可能な症例は経頭蓋ドプラーによる血管反応性と1年後の再検を行った。

（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

アテローム血栓性梗塞 12 例，ラクナ梗塞 25 例，高血圧性脳出血 7 例であり，その他は分類不能脳梗塞や高血圧性以外の脳出血であった。

年齢（中央値）はアテローム血栓性梗塞 71 歳，ラクナ梗塞 69 歳，高血圧性脳出血 72 歳と差はなかった。

内膜間測定による総頸動脈の血管径（中央値）は，アテローム血栓性梗塞 7.25mm，ラクナ梗塞 6.65mm，高血圧性脳出血 7.25mm とラクナ梗塞で細い値であったが，群間に差は認めなかった（ $p=0.426$ ）。また，外膜間測定による血管径（中央値）は，アテローム血栓性梗塞 8.83mm，ラクナ梗塞 8.1mm，高血圧性脳出血 8.85mm であり，有意差はなかった。

総頸動脈における *pustility index*（中央値）は，アテローム血栓性梗塞 1.91，ラクナ梗塞 1.77，高血圧性脳出血 1.96 と差はなく，内頸動脈においても，アテローム血栓性梗塞 1.00，ラクナ梗塞 1.08，高血圧性脳出血 1.10 と有意差は認めなかった。

一方，プラークスコア（中央値）はアテローム血栓性梗塞 12.1，ラクナ梗塞 4.00，高血圧性脳出血 7.80 と差があり（ $p=0.00698$ , *Kruskal-Wallis*），アテローム血栓性梗塞はラクナ梗塞（ $p=0.0147$ , *Scheffe*）および高血圧性脳出血（ $p=0.0431$ , *Scheffe*）より有意に高値であったが，ラクナ梗塞と高血圧性脳出血に差は認めなかった（ $p=0.922$ , *Scheffe*）。

脈波伝搬速度は心臓足首血管指数を使用した，アテローム血栓性梗塞 9.85，ラクナ梗塞 9.50，高血圧性脳出血 10.2 と差はなく，足関節上腕血圧比においてもアテローム血栓性梗塞 1.05，ラクナ梗塞 1.12，高血圧性脳出血 1.13 と有意差は得られなかった。

### D. 考察

中間解析で血管径などに施設間格差があり，計測部位，計測方法を再確認の上，データの修正，欠損値の再調査を行ない，中央事務局にデータを再提出した。

### E. 結論

前向きに合計 62 例の症例登録を行い，データを中央事務局において解析した。中央事務局の解析結果では，多変量解析でプラークスコア，内頸動脈の末梢血管抵抗が細動脈硬化と粥状硬化を鑑別するのに有効であることが示された。

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：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

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： 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、最終年度は2年目に引き続き前向き調査を行い、最終的に33例の症例登録を行い、頸動脈エコー、MRI、脈波伝導速度、患者背景についてデータベースを作成し、中央事務局に提出した。また検査可能な症例13例で経頭蓋ドプラーを用いた息こらえ法で脳血管反応性を計測し、3例で1年後の頸動脈エコー、脈波伝導速度の再現性についてデータ収集を行った。また、脳灌流画像の一つであるMRI-continuous arterial spin labeling (CASL)法を用い、大脳半球の大幅な血流低下と深部白質病変 (deep white matter hyperintensity : DWMH) の有無を比較したが、両者の間に有意差はなかった。大脳の細動脈病変を反映すると考えられるDWMHの形成には、主幹脳動脈病変の高度狭窄や閉塞病変は影響しない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。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。

一方、当施設では昨年度の検討で、頭部MRI画像で得られる大脳白質病変のうち深部白質病変 (deep white matter hyperintensity : DWMH) が細動脈病変 (small vessel disease) を反映する可能性を報告した。今年度は、主幹脳動脈病変がDWMHに与える影響を検討するため、脳灌流画像の一つであるMRI-CASL (continuous arterial spin labeling) 法を用い、大脳半球の大幅な血流低下とDWMHの有無を比較した。

## B. 研究方法

### 【前向き研究】

倫理委員会承認後（2011年7月13日）より2012年12月末まで前向きに、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、脳出血患者を登録し、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、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。可能な症例は経頭蓋ドプラーによる血管反応性と1年後の再検を行った。

### 【大脳白質病変研究】

2011年1月から2012年12月までの間に頭部MRIを撮像し、頸部血管エコーにて総頸動脈（common carotid artery：CCA）における拡張終末期血流速度左右比（ED ratio）1.4以上の患者連続63例（70.5±13.0歳、男性45名、女性18名）について、DWMHの有無とCASL画像を比較した。CASL画像では、一側MCA領域に2/3以上の血流低下を認める症例を欠損群と、2/3以下を非欠損群とした。また、欠損群と非欠損群、DWMH陽性群と陰性群それぞれについて、CCA拡張末期血流速度（end diastolic velocity：EDV）を比較した。

### （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にて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】

福井大学登録データ

性別 男性26名、女性7名

年齢 71.3±10.5歳

脳梗塞 100%

最大IMT 右1.77±1.07mm（0.78～5.07mm）、左2.30±1.45mm（0.8～6.34mm）

PI 右CCA 1.62±0.39（0.79～2.52）、左CCA 1.67±0.44（0.92～3.01）

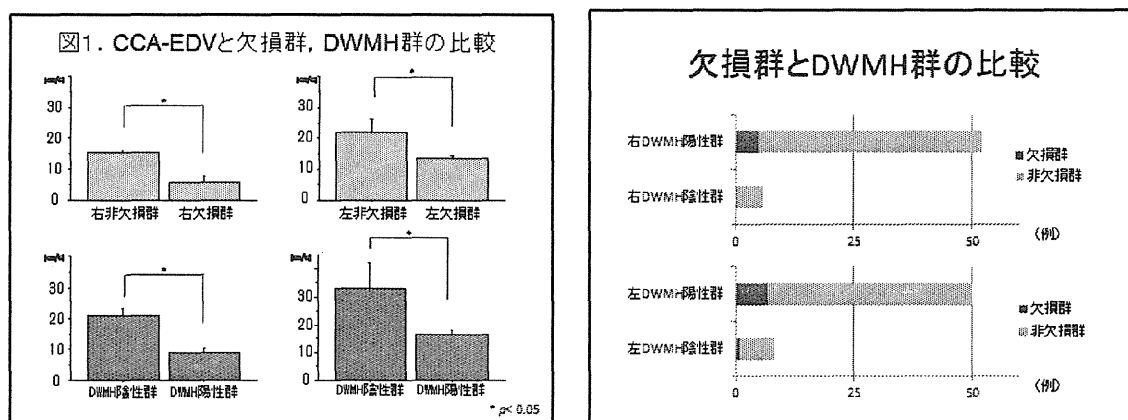
PI 右ICA 1.35±0.70（0.71～4.13）、左ICA 1.20±0.228（0.90～1.76）

PVL：G0 2例、G1 12例、G2 9例、G3 6例、G4 3例

DSWMH : G0 1例, G1 5例, G2 7例, G3 18例, G4 2例  
 内頸動脈狭窄 (50%以上) あり 8名, なし 25名

【大脳白質病変研究】

右欠損群は6例、左欠損群は11例であった。CCA-EDVは右欠損群 (5.8±4.6 cm/s) が右非欠損群 (15.3±7.4 cm/s) と比較して有意に低下 ( $p<0.01$ ) しており、左欠損群 (9.0±5.2 cm/s) も左非欠損群 (21.2±14.4 cm/s) と比較して有意に低下 ( $p<0.01$ ) していた (図1)。また、DWMHは左右とも陽性群 (右 13.5±7.0 cm/s, 左 17.4±10.8 cm/s) が陰性群 (右 18.6±8.6 cm/s, 左 33.2±24.7 cm/s) より有意にEDVが低下していた (右  $p<0.05$ , 左  $p<0.01$ )。一方、欠損群、非欠損群の間でDWMHの有無に有意差はなかった (図2)。



D. 考察

【前向き研究】

中間解析で血管径などに施設間格差があり、計測部位、計測方法を再確認の上、データの修正、欠損値の再調査を行ない、中央事務局にデータを再提出した。

【大脳白質病変研究】

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DWMHは虚血所見であり、small vessel diseaseを成因とすることを推定している。本研究では主幹脳動脈病変を持つ患者群を対象とし、広範な血流欠損群と非欠損群に分けて比較したが、欠損の有無とDWMHの有無には相関関係はなかった。DWMHの主体がsmall vessel diseaseであるならば、主幹脳動脈病変を原因とする血流欠損は大きく関与しないものと考えられた。

E. 結論

【前向き研究】

前向きに合計 33 例の症例登録を行い、データを中央事務局において解析した。中央事務局の解析結果では、多変量解析でプラークスコア、内頸動脈の末梢血管抵抗が細動脈硬化と粥状硬化を鑑別するのに有効であることが示された。

#### 【大脳白質病変研究】

大脳半球の広範な血流欠損群は非欠損群と比較して、血流速度の大幅な低下を認めているにも関わらず、DWMH の有無に有意差はなかった。大脳の細動脈病変を反映すると考えられる DWMH の形成には、主幹脳動脈の高度狭窄や閉塞病変は影響しない可能性が示唆された。

#### 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, 遠藤芳徳, 岸谷 融, 村松倫子, 武田朋子, 中地 亮, 松永晶子, 米田 誠, 前田文江, 三橋真実, 浜田敏彦, 岩野正之. 大脳白質病変のグレード分類と中大脳動脈血流速度の比較, 第 53 回日本神経学会総会, 2012 年 5 月 23 日, 東京

2) 榎本宗一, 山村 修, 武田朋子, 岸谷 融, 白藤法道, 村松倫子, 上野亜佐子, 松永晶子, 井川正道, 濱野忠則, 米田 誠, 木村浩彦. 発症 24 時間以内の脳梗塞例における MRI-CASL 法の使用経験, 第 15 回日本栓子検出と治療学会, 2012 年 10 月 5 日, 大阪

#### 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

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： 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、最終年度は2年目に引き続き前向き調査を行い、最終的に6例の症例登録を行い、頸動脈エコー、MRI、脈波伝導速度、患者背景についてデータベースを作成し、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

2012年12月まで前向きに、ラクナ梗塞、アテローム血栓性脳梗塞、脳出血患者を登録し、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、脈波伝播速度についてデータを収集し、データベースを作成した。可能な症例は経頭蓋ドプラーによる血管反応性と1年後の再検を行った。

（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

頸動脈エコー、MRI、脈波伝導速度、患者背景について6症例のデータベースを作成し、中央事務局に提出した。

#### D. 考察

中間解析で血管径などに施設間格差があり、計測部位、計測方法を再確認の上、データの修正、欠損値の再調査を行ない、中央事務局にデータを再提出した。

#### E. 結論

前向きに症例登録を行い、データを中央事務局において解析した。中央事務局の解析結果では、多変量解析でプラークスコア、内頸動脈の末梢血管抵抗が細動脈硬化と粥状硬化を鑑別するのに有効であることが示された。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G 研究発表

##### 1. 論文発表：

Matsumoto M, Sakaguchi M, Okazaki S, Frukado S, Tgagaya M, Etani H, Shimazu T, Yoshimine T, Mochizuki H, Kitagawa K : Relationship between plasma D-Dimer level and cerebral infarction volume in patients with nonvalvular atrial fibrillation. Cerebrovasc Dis 2013 : 35 : 64-72

##### 2. 学会発表：

木村陽子、玄富翰、永野恵子、多賀谷昌史、恵谷秀紀：虚血性脳卒中患者における脳内微小出血の継時的変化に関する検討。第38回日本脳卒中学会総会、2013年3月、東京

#### 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

分担研究者 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**

頸動脈の内径とその後の脳卒中発症との関係についてこれまでほとんど報告が見られない。そこで都市部一般住民を対象に頸動脈エコー検査を実施して、頸動脈のどの部位を計測するのがその後の脳卒中の予後を予測することが可能か、またどの部位を計測したら良いのかを検討することを目的とした。5,330名の男女を46,553人年追跡し、脳卒中を185名同定した。総頸動脈の内膜間径がその後の出血性脳卒中及びアテローム血栓性脳梗塞の発症の予測因子であることがわかった。

**A. 研究目的**

頸動脈の内径とその後の脳卒中発症との関係についてこれまでほとんど報告が見られない。頸動脈の内径は頸動脈エコー検査にて比較的容易に計測が可能である。しかし、動脈硬化が進展している頸動脈の場合、頸動脈の内膜-内膜間径を計測したほうが良いのか、また外膜-外膜間径を計測したほうが良いのか、その後の脳卒中発症との関係について検討した報告もほとんど見られない。そこで都市部一般住民を対象に頸動脈エコー検査を実施して、頸動脈のどの部位を計測するのがその後の脳卒中の予後を予測することが可能か、またどの部位を計測したら良いのかを検討することを目的とした。

**B. 研究方法**

吹田市一般住民を対象に健診に合わせて頸部エコー検査を実施し、追跡可能な5,330名の男女を研究対象者とした（平均年齢55.3歳）。その後平均8.7年の追跡を行い、追跡期間中に発症した脳卒中を発症登録にて把握した。総頸動脈の内径は、分岐部起始部直前の内膜-内膜間径と外膜-外膜間径を計測した。内頸動脈と外頸動脈の内径は、分岐部から内径と外頸起始部の内径を計測した。それぞれの内径は左右の平均値を用いた。

解析はCox比例ハザードを用いて解析した。調整変数は、性年齢、body mass index、血圧カテゴリー（正常血圧、正常高値血圧、高血圧）、糖尿病、総コレステロール、HDLコレステロール、喫煙・飲酒習慣を用いた。

**（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の保護に関する法律」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**

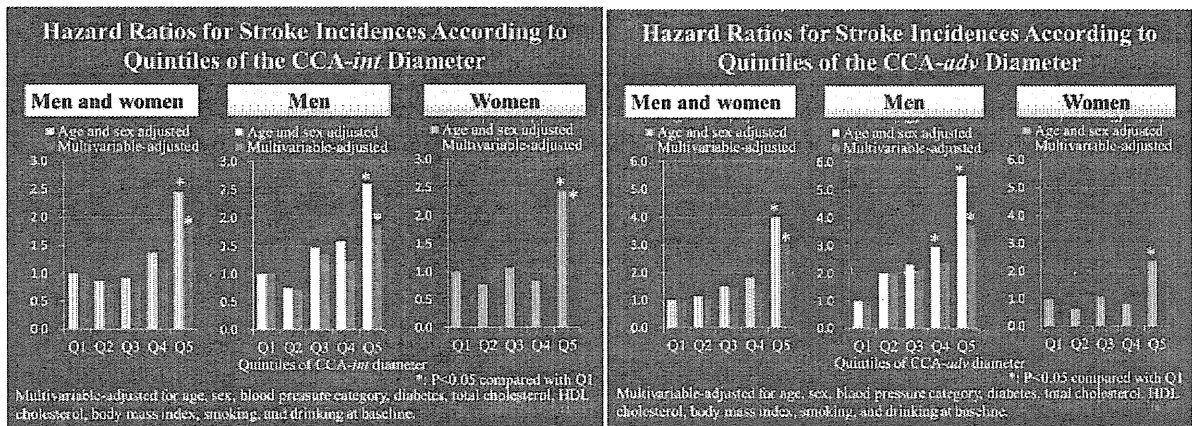
追跡期間中、46,553 人年を追跡した。追跡期間中に、全脳卒中が 185 名、出血性脳卒中が 49 名、脳梗塞が 124 名観察された。脳梗塞はさらに、アテローム血栓性脳卒中が 68 名、ラクナ梗塞が 42 名観察された。

表 1. 男女別の総頸動脈内腔径5分位別による対象者背景

	男性					女性				
	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5
年齢, 歳	58+12	56+12	55+13	57+13	60+11	51+11	54+12	57+11	59+11	63+10
BMI, kg/m <sup>2</sup>	22.2+2.8	22.5+2.7	22.7+2.6	22.9+2.6	23.6+3.1	21.5+2.9	21.9+2.9	22.4+2.9	22.8+3.1	23.9+3.6
TC, mg/dL	201+31	201+33	200+32	198+32	200+34	207+34	210+34	213+34	214+37	217+34
HDL, mg/dL	52+14	52+13	52+14	52+14	52+14	62+14	62+14	61+14	59+15	57+13
高血圧, %	18	22	25	34	56	15	24	30	39	59
正常高値血圧, %	13	16	15	16	14	12	11	13	17	16
正常血圧, %	22	21	20	19	14	18	18	17	18	12
糖尿病, %	5	4	6	6	9	2	3	4	4	6
喫煙, %	43	47	43	44	47	11	10	9	10	12
飲酒, %	67	69	71	77	75	30	30	31	30	31

値は平均値±標準偏差または%

図 1. 総頸動脈内腔間径（左）と外腔間径（右）の 5 分位別による脳卒中発症ハザード比との関係



CCA-int,内腔間径、CCA-adv,外腔間径

表 1 は総頸動脈の内径の大きさ 5 分位別に対象者背景を男女別に示した。総頸動脈の内径の大きさが大きくなるにつれて、男女とも年齢が高く、Body mass index が大きく、高血圧の割合が高く、男性の飲酒歴の割合が高かった。

図 1 は総頸動脈の内腔-内腔間の径と外腔-外腔間径を 5 分位に分けてその後の脳卒中発症のリスクを示したものである。総頸動脈の内腔間径の第 1 五分位を基準にした場合、男女とも第 5 五分位において有意に脳卒中発症のリスクが高かった。これは性年齢調整、多変量調整共に同様の結果であった。また、総頸動脈の外腔間径においても同様であったが、女性の年齢調整は有意であったが、多変量調整では傾向は見られるも有意ではなくなった。

図 2. 総頸動脈内腔間径（左）、内頸動脈内径（右）の 1mm 増加と病型別脳卒中の発症リスクとの間接