

201222055A

平成 24 年度 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

脳卒中高リスク群の診断及び治療による
循環器疾患制圧に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 峰松 一夫
(国立循環器病研究センター)
平成 25 年 (2013) 3 月

平成 24 年度 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

脳卒中高リスク群の診断及び治療による
循環器疾患制圧に関する研究

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 峰松 一夫
(国立循環器病研究センター)
平成 25 年 (2013) 3 月

<目次>

I. 総括研究報告書

脳卒中高リスク群の診断及び治療による循環器疾患制圧に関する研究

- 国立循環器病研究センター 峰松 一夫1
(資料)
1. 第1回全体班会議
プログラム、議事録、発表スライド.....19
 2. 第2回全体班会議
プログラム、議事録、発表スライド.....53

II. 分担研究報告書

1. 都市部一般住民を対象とするサブクリニカルデータに基づく脳卒中
予防に関する研究
国立循環器病研究センター 小久保 喜弘.....81
2. TIA例の脳心血管イベント発症に関する前向き登録研究
国立循環器病研究センター 上原 敏志・長束 一行.....88
3. 脳卒中高リスク群の診断及び治療による循環器疾患制圧に関する研究
国立循環器病研究センター 豊田 一則.....92
4. 脳卒中高リスク群の診断及び治療による循環器疾患制圧に関する研究
国立循環器病研究センター 飯原 弘二.....96
5. 無症候性頸動脈狭窄の自然経過と予防治療に関する研究
名古屋市立大学脳神経外科 山田 和雄.....98
6. 脳血管内治療の役割と安全性に関する研究
神戸市立医療センター中央市民病院 坂井 信幸.....100

- ### III. 研究成果の刊行に関する一覧表 105
- 研究成果別刷り 113

I. 総括研究報告書

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）
総括研究報告書

脳卒中高リスク群の診断及び治療による循環器疾患制圧に関する研究

研究代表者 峰松 一夫 国立循環器病研究センター 副院長

研究要旨： 我が国の死因の第4位、要介護性疾患の首位を占める脳血管疾患の効果的な予防と治療は、超高齢化が進行する我が国において喫緊の課題である。

本研究班では、適切な治療介入が行われなければ高率に脳卒中やその他の循環器疾患を発生しうる無症候性頸動脈狭窄、一過性脳虚血発作（TIA）、心房細動（AF）などの脳卒中高リスク疾患群の我が国における診療実態とその問題点（診断手順、治療法・治療薬の選択など）を明らかにし、その解決策を提言する。これにより、本疾患群対策の重要性を一般市民へ効果的に啓発し、一般診療医（開業医、非専門医）レベルで効率的にスクリーニングし、さらに専門医で迅速かつ合理的に診断、治療を実施するためのシステム構築を行う。

- (1) 都市部一般住民を対象とするサブクリニカルデータに基づく脳卒中予防に関する研究： 頸動脈内膜中膜複合体厚（IMT）が死亡の予測因子になりうるかどうかを検討する。わが国における唯一の都市部コホート研究である吹田研究対象者のうち、脳卒中、虚血性心疾患の既往がなく、かつ頸動脈エコー検査を実施した5,605名を平均11.7年追跡した。65,897人年追跡した間に829名が死亡した。追跡研究の結果、頸動脈エコー検査から得られるIMT値の進展が全死亡、循環器死亡のリスクであった。頸動脈エコー検査指標の中では、測定可能な領域での「最大IMT値」が最も、全死亡、循環器病死亡の予測因子になりうることがわかった。
- (2) TIA例の脳心血管イベント発症に関する前向き登録研究： 一過性脳虚血発作（TIA）例における短期的および長期的な脳心血管イベントの発症率とその予測因子を明らかにするために、発症7日以内のTIA例を対象とした多施設共同前向き登録研究を実施中である。2012年12月19日時点で802例が登録された。今回は、3ヵ月目の追跡調査が終了した521例について中間解析を行った。その結果、TIA後90日以内の脳梗塞発症率は6.9%で、その約半数は2日以内の発症であった。90日以内の脳梗塞発症例は非発症例に比して高齢で、来院時の血圧が高く、TIA症候として言語障害を呈する頻度が高いことが示された。2013年12月31日まで症例登録を継続する予定である。

- (3) AF 患者の虚血性脳血管障害発症と予防治療に関する研究： TIA 前向き登録研究のサブ研究として、AF を合併する患者群の特徴を調べた(2011年6月～2012年12月)。AF 合併患者は128例で全体の17%を占め、非合併患者と比べて高齢で、脂質異常症保有率や喫煙率、TIA の既往が少なく、ABCD² スコアや拡散強調画像での異常所見検出率が高かった。AF を有する患者の96%に、再発予防薬として抗凝固薬が用いられ、その5割がワルファリン、4割がダビガトランであった。7日以内、および90日以内の脳梗塞発症率は、AF 合併群と非合併群とで差を認めなかった。
- (4) 脳卒中高リスク群に対する外科治療に関する研究： 国立循環器病研究センター脳神経外科において外科的治療を行った無症候性内頸動脈狭窄 (aICS) のMRI を用い、狭窄病変の形態的特徴やSPECTでの脳血流評価との関連を検討した。aICSにおける病側白質の silent ischemic lesion の存在は、脳血管反応性の低下と関連しており、外科的治療の適応を判断する基準となりうる可能性が示された。
- (5) 無症候性頸動脈狭窄の自然経過と予防治療に関する研究： 無症候性頸動脈狭窄の治療に関するわが国の現状を知るため、39施設の共同参加による全例登録前向き観察研究を行い、807例の登録を得た。現在、中間解析段階であるが、観察群11%、内科的治療群66%、外科治療群23%に分かれた。これらの患者の持つ危険因子は高血圧(81%)、脂質異常(65%)、糖尿病(40%)、狭心症(23%)などであった。登録後の全脳卒中+死亡の頻度は $2.4+\alpha\%$ /年であり、同側TIAも入れると $2.8+\alpha\%$ /年となる。本研究は全例登録、前向き調査であり、発症率(2～2.5%/年)は、過去のランダム化比較試験の成績と同じかやや高いかもしれない。
- (6) 脳血管内治療の役割と安全性に関する研究： 脳血管内治療専門医が関与した脳卒中発症高リスク群(頸動脈狭窄症、未破裂脳動脈瘤、硬膜動静脈瘻など)に対する脳血管内治療を悉皆的に登録し、これらに対する脳血管内治療の環境や体制、疾患および治療別の治療内容の詳細を登録することにより、治療の安全性に関与する因子を明らかにする。2005-2009年の連続5年間に、専門医が関与した31,968件の脳血管内治療のうち、40.8%が脳動脈瘤塞栓術、24.5%が頸動脈ステント留置術、7.0%が硬膜動静脈瘻塞栓術であった。治療1カ月後の転帰(modified Rankin Scale score)は、0=61.0%・1=13.6%・2=7.7%・3=5.3%・4=4.7%・5=3.0%・6=3.2%であった。有害事象は4.1%に生じ、うち死亡3.2%・死亡の恐れ0.28%・障害1.8%・障害の恐れ0.78%・入院延長2.0%で、治療との関係が明らかなもの2.6%、多分あるもの1.1%、否定できないもの0.81%となっており、治療に関連する死亡(mortality)1.0%、障害(morbidity)1.19%であった。

分担研究者氏名

小久保 喜弘

国立循環器病研究センター 予防健診部 医長

上原 敏志

国立循環器病研究センター 脳血管内科 医長

豊田 一則

国立循環器病研究センター 脳血管内科 部長

飯原 弘二

国立循環器病研究センター 脳神経外科 部長

坂井 信幸

神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経外科 部長

山田 和雄

名古屋市立大学 脳神経外科 教授

長束 一行

国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長

研究協力者氏名

宮本 恵宏

国立循環器病研究センター 予防健診部 部長

佐藤 祥一郎（事務局）

国立循環器病研究センター 脳血管内科 医師

A. 研究目的

我が国の死因の第4位、要介護性疾患の首位を占める脳血管疾患の効果的な予防と治療は、超高齢化の進行する我が国において喫緊の課題である。脳卒中予防対策は、一般健常人が対象の生活習慣改善アプローチから、高リスク者が対象の、いわゆる「水際予防」まで極めて広汎である。後者には、無症候性頸動脈狭窄、一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack: TIA)、及び心房細動 (atrial fibrillation: AF) などが含まれる。最近になって、非侵襲的診断技術 (脳神経超音波, MR 拡散強調画像 [DWI], MRA や CTA など)、内科薬物療法 (抗トロンビン薬や抗 Xa 薬などの新規経口抗凝固薬, 新規抗血小板薬の開発, スタチンなど)、手術・脳血管内治療 (頸動脈内膜剥離術: CEA, ステント留置術: CAS など) が飛躍的に進歩し、脳卒中予防戦略に関する大規模なパラダイムシフトがおきつつある。TIA に至っては、約 20 年ぶりに、定義、診断基準や治療戦略の抜本的な見直しがなされつつある。こうした脳卒中高リスク患者への適切な治療介入は、重症脳卒中の効果的予防につながるのももちろん、さらに認知症発生の予防や進行抑制、脳以外の各種心・血管疾患イベントの抑制効果もあることが示されている。

本研究では、適切な治療介入が行われなければ高率に脳卒中やその他の循環器疾患を発生しうる無症候性頸動脈狭窄, TIA, AF などの高リスク疾患群の我が国における診療実態とその問題点 (診断手順, 治療

法・治療薬の選択など) を明らかにし、その解決策を提言する。これにより、本疾患群対策の重要性を一般市民へ効果的に啓発し、一般診療医 (開業医, 非専門医) レベルで効率的にスクリーニングし、さらに専門医で迅速かつ合理的に診断, 治療を実施するためのシステム構築を行う。具体的には、(1) 都市部一般住民を対象とするサブクリニカルデータに基づく脳卒中予防に関する研究, (2) TIA 例の脳心血管イベント発症に関する前向き登録研究, (3) AF 患者の虚血性脳血管障害発症と予防治療に関する研究, (4) 脳卒中高リスク群に対する外科治療に関する研究, (5) 無症候性頸動脈狭窄の自然経過と予防治療に関する研究, (6) 脳血管内治療の役割と安全性に関する研究, を実施する。

このように脳卒中高リスク群の全体像を体系化して包括的な脳卒中水際予防対策を提案する研究は他に例がない。この研究結果は、最大の要介護性疾患である脳卒中の発症を抑制することによって医療経済に大きく貢献するものと考えられる。

1. 都市部一般住民を対象とするサブクリニカルデータに基づく脳卒中予防に関する研究

頸動脈内膜中膜複合体厚 (IMT) が循環器疾患発症のサブクリニカル指標として近年着目されている。しかし、頸動脈 IMT と死亡との関係についての報告はほとんどない。今回は、わが国における唯一の都市部コホート研究である吹田研究のデータを用い、頸

動脈 IMT が死亡の予測因子になりうるかどうかを検討する。

2. TIA 例の脳心血管イベント発症に関する前向き登録研究

厚労科研「一過性脳虚血発作 (TIA) の診断基準の再検討, ならびにわが国の医療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班 (厚労科研 TIA 班) (H20-22) の理念と実績を継承し, 今回は, 国内でかつて実施されなかった大規模での前向き登録研究を行う。

3. AF 患者の虚血性脳血管障害発症と予防治療に関する研究

厚労科研 TIA 班が行い, 現在も症例登録を継続している「TIA 例の脳・心血管イベント発症に関する多施設前向き登録研究」の登録症例を用いて, 心房細動を有する TIA 患者群の特徴を調べる。

4. 脳卒中高リスク群に対する外科治療に関する研究

無症候性内頸動脈狭窄症 (aICS) における白質の silent ischemic lesion (SIL) と内頸動脈病変との関連性を明らかにし, aICS における外科的治療の適応を検討する。

5. 無症候性頸動脈狭窄の自然経過と予防治療に関する研究

無症候性頸動脈狭窄は食生活の欧米化や診断機器の発達にともない, わが国でも数多く発見されるようになった。しかし, この病態をそのまま経

過観察して良いのか, 抗血小板剤などの内科療法をすべきか, CEA や CAS を考慮すべきか, 判断に迷うことも多い。欧米ではいくつかのランダム化比較試験が行われているが, わが国でのデータには乏しい。そこで他施設共同研究として, 前向き全例登録の観察研究を行う。

6. 脳血管内治療の役割と安全性に関する研究

脳血管内治療は, 出血性および虚血性脳血管疾患の治療法として近年急速に発展し, 未破裂脳動脈瘤, 頸動脈狭窄症など, 脳卒中高リスク群と考えられる疾患に対しても, 適用されるようになってきた。本研究では, 脳血管内治療専門医が関与した脳卒中発症高リスク群 (頸動脈狭窄症, 未破裂脳動脈瘤, 硬膜動静脈瘻など) に対する脳血管内治療を悉皆的に登録し, これらに対する脳血管内治療の環境や体制, 疾患および治療別の治療内容の詳細を登録することにより, 治療の安全性に関与する因子を明らかにする。

B. 研究方法

1. 都市部一般住民を対象とするサブクリニカルデータに基づく脳卒中予防に関する研究

吹田研究の対象者のうち, 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 5,605 名 (平均年齢 60.1 歳) を平均 11.7 年追跡し

た。平均 IMT 値は分岐開始部より 10 mm 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。ベースライン時調査以降の死亡を追跡し、原死因別に分類した。IMT, プラークと原死因別死亡との関係は、性年齢, body mass index, 既往歴, 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。

2. TIA 例の脳心血管イベント発症に関する前向き登録研究

対象は、発症後 7 日以内に外来受診した TIA 患者である。本研究では、TIA の定義として「24 時間以内に消失する脳虚血による一過性の局所神経症状で、画像上の梗塞巣の有無は問わない」とする従来の定義を用いている。参加施設は、連携研究者所属施設 12 施設を含む計 75 施設であり、インターネットによる登録を行っている。登録期間は 3 年、追跡期間は 1 年で、データ収集時期は、登録時、3 ヶ月目、12 ヶ月目の 3 回である。主要評価項目は脳梗塞の発症、二次評価項目は TIA 再発、虚血性心疾患、末梢動脈疾患、出血性脳卒中（脳出血、くも膜下出血）、脳卒中以外の出血性疾患の発症である。

3. AF 患者の虚血性脳血管障害発症と予防治療に関する研究

上記 3. の研究に登録された患者のうち、既往歴や入院・外来での心電図

記録から心房細動を診断された患者を抽出し、他の患者と臨床像を比較、検討した。

4. 脳卒中高リスク群に対する外科治療に関する研究

国立循環器病研究センター脳神経外科で 2007 年～2010 年までに外科的治療を行った内頸動脈狭窄 168 例中、無症候性の 78 例を対象とした。MRI の fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像, DWI で急性期および慢性期脳梗塞所見を確認し、内頸動脈病変の形態的特徴や SPECT での脳血流評価との関連を検討した。

5. 無症候性頸動脈狭窄の自然経過と予防治療に関する研究

全国 39 施設が参加し、45 歳以上、50%以上の頸動脈狭窄を有し、最近 6 ヶ月以内に同側の TIA や脳梗塞のない患者を全例登録し、前向きに経過観察する。登録期間は 2009 年 4 月 1 日から 2011 年 9 月 30 日までの 2.5 年であり、全体で 807 例の登録を得た。登録後 2 年間をフォローアップ期間とし、登録後 6 ヶ月、1 年、2 年に定期観察した。本研究では全例匿名化し、登録施設でのみ連結可能データとして扱い、中央事務局では完全に匿名化された状態で、データを分析した。研究の概要は名古屋市立大学脳神経外科のホームページで公表している。

6. 脳血管内治療の役割と安全性に関する研究

循環器病研究班で行った日本国内の脳血管内治療の登録研究 (Japanese Registry of NeuroEndovascular Therapy: JR-NET) で得られたデータから、本研究の対象となる治療を抽出し解析した。JR-NET は、臨床研究情報センターの支援を受けて、WEB 上にデータ登録システムを構築して実施した。対象は、2005-2006 年 (JR-NET), 2007-2009 年 (JR-NET2) の連続 5 年間に、日本脳神経血管内治療学会 (JSNET) 専門医が関与した脳血管内治療症例。治療 1 カ月後の転帰を主要エンドポイントとし、治療の背景、合併症と種類その転帰、個々の治療内容であった。

(倫理面への配慮)

文部科学省、厚生労働省の定めた「疫学研究に関する倫理指針」(平成 19 年 8 月 16 日全部改正)、同じく厚生労働省の定めた「臨床研究に関する倫理指針」(平成 20 年 7 月 31 日) を遵守し、研究を実施した。即ち、研究内容については適宜、各参加施設の倫理委員会で審査・承認を得た。研究参加患者に対しては、研究方法や人権擁護上の配慮、研究方法による研究対象者に対する不利益について文書で説明し、同意を得た。個々の患者データは全て匿名化され、調査段階のいかなる資料 (電子媒体を含む) も、個人の特特定が可能にならないように配慮した。

C. 研究結果

1. 都市部一般住民を対象とするサブクリニカルデータに基づく脳卒中予防に関する研究

65,897 人年の追跡期間中に 829 名の死亡が見られた。その原死因別内訳は、脳卒中死亡 59 名、虚血性心疾患 92 名、悪性新生物 370 名であった。

最大 IMT が厚いと年齢、正常高値血圧、高血圧、脂質異常症、糖尿病の割合が増えた。平均 IMT の第 1 四分位を基準にした場合、全死亡のリスクは増加傾向が見られるが統計的に有意ではなかった。一方、循環器病死亡は、平均 IMT の第 1 四分位を基準にした場合、第 3 四分位、第 4 四分位でそれぞれ 1.3 倍、1.8 倍のリスクが見られた。

最大 IMT の第 1 四分位を基準にした場合、分岐部における最大 IMT の第 1 四分位を基準にした場合のいずれにおいても、全死亡および循環器病死亡のリスクはそれぞれ、1.4 倍、1.8 倍であった。

最大 IMT 値の 0.1mm 増加ごとの死亡リスクとの関係は、全死亡、循環器病死亡、脳卒中死亡、虚血性心疾患死亡で有意に正相関が見られた。また、平均 IMT 値、総頸動脈最大 IMT、分岐部最大 IMT の 0.1mm 増加ごとの全死亡、循環器病死亡、虚血性心疾患死亡リスクは統計的に有意に正相関が見られた。

2. TIA 例の脳心血管イベント発症に関する前向き登録研究。

2012年12月19日時点で802例が登録された。登録後TIA以外の診断に至った26例を除く776例のうち、3ヵ月目の追跡調査が終了した521例について中間解析を行った。

90日以内のイベント発症については、脳梗塞36例(6.9%)、TIA再発17例(3.3%)、虚血性心疾患3例(0.6%)、出血性脳卒中0例、その他の出血6例(1.2%)であった。TIA再発17例のうち、3例が脳梗塞を発症した。その他の出血6例の内訳は、硬膜下出血3例、痔出血2例、眼底出血1例だった。血管内治療および手術は25例(4.8%)に行われ、その内訳は頸動脈ステント留置術13例、頸動脈内膜剥離術8例、頭蓋外内(EC-IC)バイパス術2例、その他2例であった。TIA発症後2週間以内の施行例は3例であった。

主要評価項目である脳梗塞発症36例のうち、TIA後2日以内発症例は16例(3.1%)であった。36例の脳梗塞病型の内訳は、アテローム血栓性梗塞17例(頭蓋内動脈病変に起因する例が大半を占める)、ラクナ梗塞9例、心原性脳塞栓症4例、その他4例、不明2例であった。90日以内の脳梗塞発症群は非発症群に比して高齢で、来院時収縮期血圧および拡張期血圧が高く、TIAの症候として言語障害を呈することが多く、ABCD²スコアが高かった。

3. AF患者の虚血性脳血管障害発症と予防治療に関する研究

2011年6月～2012年12月に登録された823例のうち、最終診断がTIAでなかった26例と、データ入力が必要な37例を除く、760例を解析対象とした。

心房細動を有した患者は128例で全体の17%を占めた。このうち主幹動脈病変を有する患者が17例含まれた。

心房細動を有した患者は、有さない患者に比べて有意に年齢が高く、脂質異常症保有率、現在の喫煙率、TIAの既往率が有意に低かった。

ABCD²スコア中央値は、心房細動あり群が5、心房細動なし群が4で、有意差を認めた。その構成要因を比べると、60歳以上と言語障害が心房細動あり群で有意に多かった。

心房細動あり群では、DWIでの異常所見検出率が有意に高かった。

心房細動を有する患者128例の初療時の抗血栓薬として、静注抗凝固薬が63%、経口抗凝固薬が72%、抗血小板薬が45%に用いられた。静注抗凝固薬と経口抗凝固薬を併用して治療開始した例は28%であった。抗血栓薬による最終的な再発防止は、98%に行われ、71%が抗凝固薬のみ、2%が抗血小板薬のみ、25%が両者の併用であった。経口抗凝固薬の内訳は、ワルファリン53%、ダビガトラン42%、その他5%であった。

7日以内の発症は心房細動あり群4.7%、なし群4.4%、90日以内の発症

は 8.2%と 7.2%で、群間差を認めなかった。

4. 脳卒中高リスク群に対する外科治療に関する研究

DWI で無症候性の急性期脳梗塞所見を認めたものは 2 例 (2.8%) 存在した。病側に明らかに SIL が多い群を Asymmetry 群 (A 群)、対称性に存在する群を Symmetry 群 (S 群) として検討した。A 群 33 例 (42.3%), S 群 45 例 (57.7%) であり、平均狭窄率、年齢、性別に差はなかった。A 群では潰瘍形成 (頸部エコー上 2mm 以上の陥凹病変) が多い傾向にあったが有意差はなかった。脳血管反応性 (cerebrovascular reactivity: CVR) は S 群 ($41.7 \pm 22.8\%$) に対して A 群は有意に低下 ($29.2 \pm 23.1\%$) していた。A 群はさらに SIL が皮質を含む external type と皮質下に限局する internal type に分けられた。特に internal type では CVR は external type ($40.2 \pm 13.6\%$) と比較してさらに有意な低下 ($10.4 \pm 14.6\%$) を認めた。

5. 無症候性頸動脈狭窄の自然経過と予防治療に関する研究

2012 年 11 月 30 日の中間解析の段階で、807 例の内訳は観察群 88 例 (11%)、内科的治療群 535 例 (66%)、外科治療群 183 例 (23%) であった。年齢は平均 73 歳、男性が 80%であった。診断方法は超音波が 77%、CTA が 26%、DSA が 15%、MRA が 11%であったが、

外科治療群については DSA48%、CTA30%をしめた。危険因子としては高血圧 81%、脂質異常 65%、糖尿病 40%、喫煙 34%、狭心症 23%などがみられた。頸動脈の狭窄度は ECST 法で 63%、NASCET 法で 62%程度であったが、外科治療群では 69%程度であった。

超音波の性状では観察群や内科的治療群で等輝度～高輝度を示す傾向が見られ、外科治療群では低輝度や混合輝度の割合が増加した。経過観察は 6 ヶ月後で 72%、1 年後で 59%、2 年後で 46%が行われている段階である。この段階で死亡は 0.5%/年で、病変とは関連がなかった。全虚血イベントは 30 例 (1.9+%/年) にみられた。群別では観察群 1.1+%/年、内科的治療群 2.4+%/年、外科治療群 0.8+%/年であった。

6. 脳血管内治療の役割と安全性に関する研究

JR-NET には、122 施設 200 名、JR-NET2 には 150 施設 301 名 (対象の 51.3%) の JSNET 専門医が参加した。登録実績は、JR-NET 10,886 例、11,114 件、JR-NET2 20,314 例、20,854 件の脳血管内治療、合計 31,968 件の脳血管内治療のうち、40.8%が脳動脈瘤塞栓術、24.5%が頸動脈ステント留置術、7.0%が硬膜動静脈瘻塞栓術であった。JR-NET では、緊急治療は 28.3%、男性 53.3%、年齢：50 歳台 20.2%・60 歳

28.2%・70歳台29.7%・80歳以上7.2%，主要エンドポイントの治療1カ月後の転帰(modified Rankin Scale score)は，0=61.0%・1=13.6%・2=7.7%・3=5.3%・4=4.7%・5=3.0%・6=3.2%であった。有害事象は，4.1%に生じ，うち死亡3.2%・死亡の恐れ0.28%・障害1.8%・障害の恐れ0.78%・入院延長2.0%で，治療との関係が明らかなもの2.6%，多分あるもの1.1%，否定できないもの0.81%となっており，治療に関連する死亡(mortality)1.0%，障害(morbidity)1.19%であった。

脳卒中高リスク群のうち，以下の主要疾患に対する脳血管内治療の実態を検討した。

1) 未破裂脳動脈瘤

4767脳動脈瘤に対して4573回の塞栓術が登録された。3814脳動脈瘤(80.0%)は前方循環で，5mm未満が35.4%，5-9mmが51.9%，10-19mmが12.0%，20mm以上が0.7%であった。治療断念は2.1%，術前術後の抗血栓療法施行はそれぞれ85.6%，84.0%，手技に関連する合併症は9.1%で，出血性2.0%，虚血性4.6%，morbidityは2.1%，mortalityは0.31%であった。

2) 頸動脈狭窄

7134回のステント留置術が登録されたが，うち59.3%が症候性，40.7%が無症候性で，1.9%を除けば，同側脳梗塞を予防する目的で行わ

れていた。術前の抗血小板薬は99.3%に投与され，93.4%は2剤以上の抗血小板薬が投与されていた。治療に起因する合併症は，9.6%，mRS1点の悪化3.2%，2点以上の悪化1.6%，死亡1.3%で，合併症に関連する因子としては，単変量では高齢，症候性病変，遠位filterの使用が，多変量では高齢であった。

3) 頭蓋内動脈狭窄

1237回の治療が登録された。治療血管は，内頸動脈42.7%，中大脳動脈23.6%，椎骨動脈16.6%，脳底動脈17.0%，無症候性は16%で，症候性のうち薬剤抵抗性は50%，70%以上の狭窄が83%，ステント使用は33.9%，出血性合併症2.3%，虚血性合併症6.6%であった。

D. 考察

1. 都市部一般住民を対象とするサブクリニカルデータに基づく脳卒中予防に関する研究

都市部一般住民を対象に，頸部エコー検査とその後の原死因別とのリスクを検討した。千人年当たり，脳卒中死亡が0.90人，虚血性心疾患死亡が1.40人，悪性新生物死亡が5.61人見られた。追跡研究の結果，頸動脈エコー検査から得られるIMT値の進展が全死亡，循環器死亡のリスクとなっていた。特に，測定可能な領域での最大IMT値が，全死亡，循環器病死亡の予測因子になり

うることが我が国で初めてわかった。

今後さらに、カットオフ値、他の合併症の場合を組み合わせてリスクスコアを作成する予定である。

2. TIA 例の脳心血管イベント発症に関する前向き登録研究

今回の中間解析により、TIA 後 90 日以内の脳梗塞発症率は 6.9%と低いものの、過去の報告同様、その約半数は 2 日以内に発症していることが明らかとなった。また、90 日以内の脳梗塞発症例は非発症例に比して ABCD² スコアが有意に高いことも示された。ABCD² スコアは、TIA 発症後の脳卒中リスクを予測するスコアとして海外で広く用いられており、その点数が高いほど脳卒中発症リスクが高い。わが国においても ABCD² スコアが TIA 後の脳梗塞発症の予測スコアになることが示唆された。さらに今回の検討により、TIA 後に発症した脳梗塞の病型として、ラクナ梗塞や頭蓋内動脈病変に起因するアテローム血栓性梗塞の割合が高いことも示された。今後のさらなる検討によりわが国の TIA 例の特徴を明らかにしたい。今後 2013 年 12 月 31 日まで症例登録を行う予定である。

3. AF 患者の虚血性脳血管障害発症と予防治療に関する研究

TIA 患者における心房細動の保有率として、同じ「一過性脳虚血発作の診断基準の再検討、ならびにわが国の医

療環境に則した適切な診断・治療システムの確立に関する研究」班の後ろ向き研究では 17%であり、高齢や DWI での陽性所見が心房細動を有する TIA の特徴として挙げられ、これらの特徴は今回の研究でも同様であった。2011 年以降多くの新規経口抗凝固薬が承認され、治療内容や慢性期転帰に関しては、前向き研究の全登録を終えた段階で、その状況を吟味する必要がある。

4. 脳卒中高リスク群に対する外科治療に関する研究

今回の検討では、A 群およびその中でも特に internal type で CVR が有意に低下していた。CVR 低下例の内科的治療による脳梗塞再発率は 34.8%と高値であるとの報告もあり、A 群および internal type は脳梗塞再発の high risk 群である可能性が示された。SIL の局在は aICS の手術適応を決定する上で判断材料となる可能性があり、このような MRI 画像所見を呈する aICS に対しては、より積極的に外科的治療の介入を検討するべきと考えられた。また血行力学的には、A 群の external type は embolism との関与が示唆される。内頸動脈狭窄症の患者における微小塞栓症は、プラークの潰瘍形成の有無と強く相関するという報告があるが、今回のわれわれの検討では、S 群に比べて A 群で潰瘍形成が多い傾向はあったものの有意差はなく、internal, external type 間での差もなかった。さらなる症

例の蓄積が必要である。

5. 無症候性頸動脈狭窄の自然経過と予防治療に関する研究

現在、最終データを集積しつつある。今回のデータはあくまで中間解析のデータであるが、登録後の全脳卒中＋死亡の頻度は $2.4 + \alpha\%$ /年であり、同側 TIA も入れると $2.8 + \alpha\%$ /年となる。本研究は全例登録、前向き調査であり、ランダム化比較試験のこれまでの発症率（2～2.5%/年）と同じかやや高いかもしれない。今後、最終データの解析により、わが国の無症候性頸動脈狭窄の病像がより明らかになるものと考えられる。

6. 脳血管内治療の役割と安全性に関する研究

JR-NET 研究は 2010 年以降に実施された治療の登録を継続しており、登録項目をさらに整備すること、継続することにより、多くの知見を得る貴重なデータの蓄積となり得る。脳卒中高リスク群への治療介入として、脳血管内治療をいかに活用するかが今後の重要な検討課題である。くも膜下出血を防ぐ目的で行う未破裂脳動脈瘤塞栓術、脳梗塞を防ぐ目的で行う頸動脈ステント留置術、頭蓋内動脈血管形成術/ステント留置術の治療の効果判定のためには、それらが防げたかどうかを明らかにする必要があり長期の観察を必要とする。それらを全国規模で明らかにすることは困難としても、予防

的治療の合併症の頻度やそれに関与する因子を明らかにすることにより、合併症の発生を軽減することは、脳卒中高リスク群に対する治療法として血管内治療を活用することに役立つと考えられる。

E. 結論

無症候性頸動脈狭窄、TIA、AF などの脳卒中高リスク群の診断及び治療を主題とした 5 つの研究を企画、遂行した。これらの全体像を体系化して提示することによって、包括的な脳卒中水際予防・治療対策を提案するために、次年度へ向けて研究を着実に進めてゆきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, et al. Small dense low-density lipoproteins cholesterol can predict incident cardiovascular disease in an urban Japanese cohort: The Suita study. *J Atheroscler Thromb.* (in press).
- 2) Higashiyama A, Okamura T, Watanabe M, et al. Alcohol consumption and cardiovascular disease incidence in men with and without hypertension: the Suita study. *Hypertens Res.* 2013 ; 36 : 58-64.
- 3) Kokubo Y. Epidemiology of TIA. In:

- Uchiyama S, Amarenco P, Minematsu K, Wong KS, eds. TIA as Acute Cerebrovascular Syndrome. Basel, Swiss: Karger; 2013 (in press).
- 4) Kokubo Y. Carotid atherosclerosis in kidney disease. In: Toyoda K eds. Brain, Stroke, and Kidney (Contribution to Nephrology). Basel, Swiss: Karger. 2013 (in press).
 - 5) Katano H, Mase M, Nishikawa Y, et al. Surgical treatment for carotid stenosis with highly calcified plaques. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013 (in press)
 - 6) Katano H, Ohno M, Yamada K et al. Protection by physical activity against deleterious effect of smoking on carotid intima-media thickness in young Japanese. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2013 (in press).
 - 7) Miura T, Matsukawa N, Sakurai K, et al. Plaque vulnerability in internal carotid arteries with positive remodeling. Cerebrovasc Dis. 2013 (in press)
- その他, 「研究成果の刊行に関する一覧表」を参照
2. 学会発表
 - 1) Tatsumi Y, Watanabe M, Kokubo Y, et al. Age Differences in the Association between Waist-to-height Ratio and Risk of Cardiovascular Disease: The Suita Study. Circulation. 2013;127: (in press).
 - 2) Kokubo Y, Watanabe M, Toyoda K, et al. Prediction of All-cause and Stroke Mortality by Carotid Intima-Media Thickness in Japanese Urban Cohort: The Suita Study. Stroke;2013.44:AWP184.
 - 3) Kida M, Kokubo Y, Ono T, et al. Relationship between carotid intima-media thickness and periodontal disease in an urban Japanese population: The Suita Study. Stroke. 2013;44:AWP182.
 - 4) Kokubo Y, Shimizu W, Watanabe M, et al. Systolic Hypertension is an Independent Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study. J Hypertens. 30: e-Supplement 1, e9-e10; 2012.
 - 5) Kokubo Y, Watanabe M, Nakamura S, et al. Renal Dysfunction Associated with Incident Hypertension According to Blood Pressure Categories in a Non-hypertensive Population in the Suita Study: an Urban Cohort Study. Hypertension. 2012;60:A350.
 - 6) Kokubo Y, Shimizu W, Watanabe M, et al. Impact of Blood Pressure and Obesity on the Risk of Incident Atrial Fibrillation in the Suita Study: an Urban Cohort Study. Eur Heart J. 2012;33: Special Ed. 379-380.
 - 7) Kuronuma Y, Uehara T, Kimura K, et al: Clinical Characteristics of TIA with Atrial Fibrillation. International Stroke Conference 2013, Honolulu, USA 2013/2/6-8
 - 8) Fujinami J, Uehara T, Ohara T, et al: A

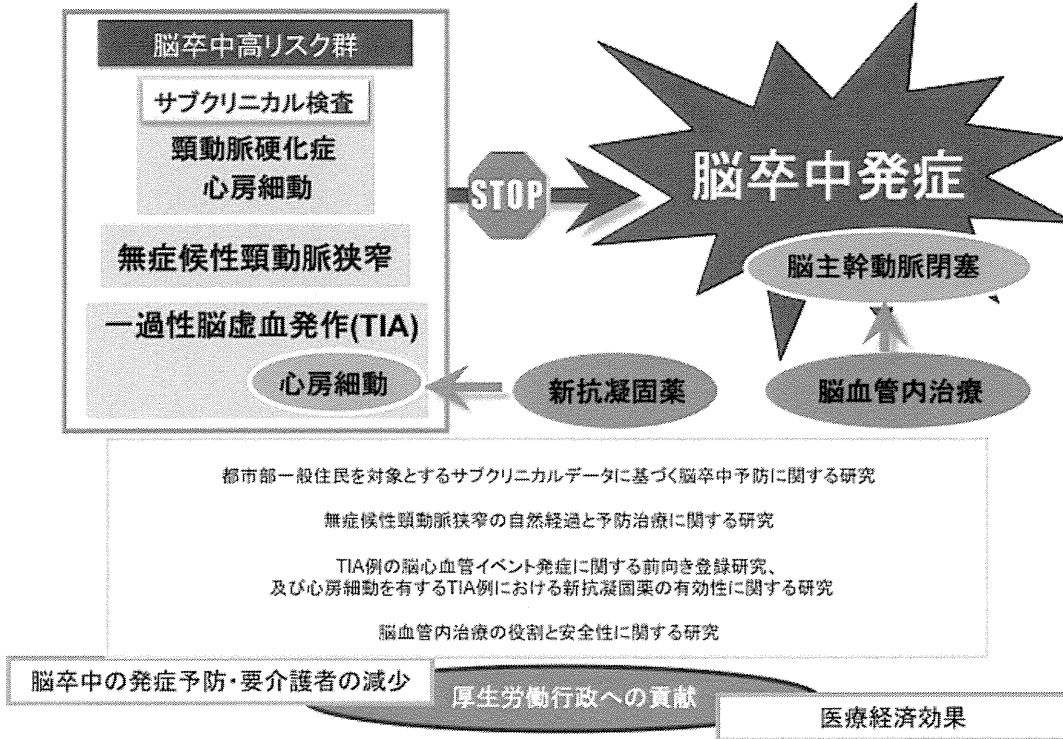
questionnaire survey on awareness of transient ischemic attack in 10,000 Japanese general public. International Stroke Conference 2013, Honolulu, USA 2013/2/6-8

- 9) 東野芳文, 磯崎誠, 小林紀方ら. 無症候性内頸動脈狭窄症における MRI 画像所見と脳血流に関する検討. 第 38 回日本脳卒中学会総会, 東京, 2013/3/21-23
- 10) 坂井信幸ら. 本邦における large study の現状, 脳血管内治療に関する大規模研究の現状, 第 41 回日本脳卒中の外科学会 (シンポジウム), 福岡, 2012/4/27
- 11) 坂井信幸ら. 脳卒中登録研究の現状, 課題および将来への展望, 日本国内の脳血管内治療に関する登録研究, 第 37 回日本脳卒中学会 (シンポジウム), 福岡, 2012/4/28

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

脳卒中高リスク群の診断及び治療による循環器疾患制圧に関する研究



(資料 1)

第 1 回全体班会議

プログラム

議事録

発表スライド