E. 結論

頸動脈エコー検査による最大IMT値は全死亡、循環器死亡の予測因子になりうることが分かった。また、原死因別に見て、脳卒中、虚血性心疾患の予測因子にもなりうることが分かった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Arai H, Kokubo Y, Watanabe M, Sawamura T, Ito Y, Minagawa A, Okamura T, Miyamoto Y. 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, Kokubo Y, Wakabayashi I, Okayama A, Miyamoto Y. 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).

2. 学会発表

（査読あり）

1. Tatsumi Y, Watanabe M, Kokubo Y, Kunihiro Nishimura, Okamura T, Okamura A, Miyamoto Y. 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, Miyamoto Y. 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, Yoshimuta Y, Takemura K, Kosaka T, Maeda Y, Miyamoto Y. 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, Kada A, Kawanishi K, Kamakura S, Kamide K, Miyamoto Y. 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, Kawanishi K, Miyamoto Y. 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, Kamakura S, Kada A, Kawanishi K, Kamide K, Miyamoto Y. 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.

（査読なし）

1. 遠藤薫、小久保喜弘、豊田一則、古賀政利、峰松一夫、宮本恵宏. 都市部一般住民における頸動脈硬化と血糖および血圧カテゴリー別の関連に関する研究:吹田研究. 第 37 回日本脳卒中学会総会. 2012 年 4 月 26～28 日. 福岡.
2. 福田真弓、横田千晶、小久保喜弘、沢村達也、宮本恵宏、豊田一則、峰松一夫. 血中可溶型LOX-1高値は脳梗塞の発症と関連する. 第 37 回日本脳卒中学会総会. 2012 年 4 月 26～28 日. 福岡.
3. 横田千晶、福田真弓、小久保喜弘、宮本恵宏、豊田一則、峰松一夫. 急性期脳梗塞例における血中ペントシジン値の臨床的意義. 第 37 回日本脳卒中学会総会. 2012 年 4 月 26～28 日. 福岡.
4. 小久保喜弘, 清水渉, 渡邉至, 鎌倉史郎, 神出計, 川西克幸, 宮本恵宏. 吹田研究における心房細動発症リスクとしての血圧と脈拍の影響　都市部コホート研究. 第 1 回日本高血圧学会臨床高血圧フォーラム. 2012 年 5 月 12～13 日. 豊中.
5. 尾原知行, 小久保喜弘, 豊田一則, 古賀政利, 中村敏子, 長束一行, 峰松一夫, 宮本恵宏. 都市部一般住民において慢性腎臓病が頸動脈病変に与える影響 (吹田研究). 第 53 回日本神経学会学術大会　平成 24 年 5 月 22～25 日. 東京. 遠藤薫、小久保喜弘、豊田一則、古賀政利、峰松一夫、宮本恵宏. 都市部一般住民の頸動脈狭窄への血糖値と血圧値の複合的影響：吹田研究. シンポジウム 4　頸動脈狭窄の治療における全身合併症の管理（糖尿病、高血圧、腎不全など）. 第 11 回日本頸部脳血管治療学会. 2012 年 6 月 1-2 日、名古屋.
6. 尾原知行, 小久保喜弘, 豊田一則, 古賀政利, 中村敏子, 長束一行, 峰松一夫, 宮本恵宏. 都市部一般住民の頸動脈狭窄への慢性腎臓病と血圧値の複合的影響：吹田研究. 第 11 回日本頸部脳血管治療学会. 2012 年 6 月 1-2 日、名古屋.
7. 宮本恵宏, 渡邉至, 小久保喜弘, 西村邦宏, 岡村智教, 内藤博昭. 生活習慣病の疫学研究から動脈硬化を予防する 動脈硬化性疾患の臨床研究と都市部疫学研究. 第 44 回 日本動脈硬化学会総会・学術集会. 平生年 7 月 19～20 日.福岡.
8. 横田千晶, 福田 真弓, 小久保 喜弘, 豊田 一則, 峰松 一夫. 急性期脳梗塞

例における血中終末糖化産物ペントシジン値の臨床的意義第 24 回日本脳循環代謝学会総会. 平成 24 年 11 月 8 日～9 日, 広島.

10. 辰巳友佳子、渡邉至、小久保喜弘、宮本恵宏. 心血管リスクとしてのウエスト周囲長・身長比の性差:吹田研究. 第 6 回日本性差医学・医療学会学術集会. 2013 年 2 月 1～2 日. 仙台.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3.その他

特になし

表１．最大 **IMT** カテゴリー別によるコホート対象者ベースライン背景

	最大 IMT, mm			
	～0.95	1.00～1.25	1.30～1.70	1.80～
対象者数, n	1,301	1,500	1,399	1,405
年齢, 歳	49±10	59±10	62±10	67±9
Body mass index, kg/m^2	22.2±2.9	22.9±3.2	22.8±3.1	22.7±3.0
血圧カテゴリー, %				
至適血圧	37	25	19	10
正常血圧	28	30	26	24
正常高値血圧	20	24	27	28
高血圧	13	19	26	36
脂質異常症, %	12	27	28	30
糖尿病, %	9	23	28	39
喫煙歴有, %	22	21	25	30
飲酒歴有, %	23	25	24	25

IMT, 内膜中膜複合体厚

表 **2.** 平均 **IMT** 四分位別による全死亡および循環器病死亡の多変量調整ハザード比

	平均 IMT, mm			
	～0.725	0.75～0.825	0.85～0.925	0.95～
人年, person-years	12,641	18,846	17,664	16,745
全死亡				
症例	24	117	243	445
多変量調整 HRs (95%CI)	1 (Ref)	0.7 (0.4-1.2)	1.2 (0.9-1.5)	1.2 (0.9-1.5)
循環器病死亡				
症例	3	21	48	125
多変量調整 HRs (95%CI)	1 (Ref)	0.5 (0.1-1.8)	1.3 (0.8-2.2)	1.8 (1.1-2.9)

IMT, 内膜中膜複合体厚; HR, ハザード比, 95%CI, 95% 信頼区間; Ref, 基準

表 **3.** 最大 **IMT** 四分位別による全死亡および循環器病死亡の多変量調整ハザード比

	最大 IMT, mm			
	～0.95	1.00～1.25	1.30～1.70	1.80～
人年, person-years	15,077	18,119	17,019	15,683
全死亡（人）	47	138	209	435
多変量調整 HRs (95%CI)	1 (Ref)	1.0 (0.7-1.5)	1.0 (0.8-1.3)	1.4 (1.2-1.8)
循環器病死亡（人）	3	21	48	125
多変量調整 HRs (95%CI)	1 (Ref)	0.9 (0.4-2.1)	1.1 (0.7-1.7)	1.8 (1.1-2.7)

IMT, 内膜中膜複合体厚; HR, ハザード比, 95%CI, 95% 信頼区間; Ref, 基準

TABLE 4. 分岐部最大 **IMT** 四分位別による全死亡および循環器病死亡の多変量調整ハザード比

	最大 IMT, mm			
	～0.975	1.00～1.275	1.30～1.70	1.80～
人年, person-years	15,072	17,736	16,944	15,495
全死亡（人）		135	207	431
多変量調整 HRs (95%CI)	1 (Ref)	1.1 (0.8-1.5)	1.0 (0.8-1.3)	1.4 (1.2-1.8)
循環器病死亡（人）		27	50	107
多変量調整 HRs (95%CI)	1 (Ref)	1.2 (0.5-2.5)	1.1 (0.6-1.7)	1.8 (1.1-2.8)

IMT, 内膜中膜複合体厚; HR, ハザード比, 95%CI, 95% 信頼区間; Ref, 基準

TABLE 5. 各種 **IMT** 値 **0.1mm** 増加における原死因別死亡リスク

	平均 IMT	最大 IMT	総頸動脈最大 IMT	分岐部最大 IMT
全死亡	2.0 (1.1-3.5)	1.2 (1.1-1.3)	1.2 (1.0-1.4)	1.2 (1.1-1.3)
循環器病死亡	4.7 (1.5-14.4)	1.3 (1.2-1.6)	1.3 (1.0-1.7)	1.4 (1.2-1.6)
脳卒中死亡	2.4 (0.3-22.9)	1.3 (1.1-1.8)	1.3 (0.9-2.2)	1.3 (0.9-1.7)
虚血性心疾患	13.6 (3.0-59.7)	1.4 (1.2-1.8)	1.5 (1.1-2.0)	1.6 (1.2-2.0)

IMT, 内膜中膜複合体厚、多変量調整：性年齢、body mass index、血圧カテゴリー、脂質異常症、糖尿病、喫煙歴、飲酒歴

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

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
- TIA 例の脳心血管イベント発症に関する前向き登録研究 -

研究分担者　上原　敏志　国立循環器病研究センター　脳血管内科　医長
研究分担者　長束　一行　国立循環器病研究センター　脳神経内科　部長

研究要旨：　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（女性 275 例、平均年齢 68.8 歳）が登録された。今回は、登録後 TIA 以外の診断に至った 26 例を除く 776 例のうち、3 ヶ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、$ABCD^2$ スコアが有意に高い、具体的には高齢で、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 日まで症例登録を行う予定である。

A. 研究目的

一過性脳虚血発作(transient ischemic attack, TIA)は、従来考えられていた以上に短期日で完成型脳梗塞を発症するリスクが高いことが、最近の研究により明らかになった。また、TIA や軽症脳卒中に特化した専門クリニック、24 時間体制で TIA を受け入れるシステムなどの新しい救急診療体制により TIA 後早期に診断・治療を行えば、脳卒中発症リスクが劇的に改善することが欧州より相次いで報告された。これらの研究成果から、海外においては TIA の早期診断・治療の重要性が叫ばれるようになり、TIA を救急疾患の対象として脳卒中を水際で予防しようというコンセプトが急速に浸透してきている。わが国における TIA 例の実態を明らかにすることは重要であるが、我々の知るかぎりでは、TIA 例に関する多施設共同前向き研究の報告はない。

本研究の目的は、多施設共同前向き登録研究によって、わが国の 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ことである。

B. 研究方法

対象は、発症後 7 日以内に外来受診した TIA 患者（入院の有無、脳卒中の既往の有

無は問わない）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、ウェブ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。

（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、研究を実施する。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・承認を得る。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、同意を得る。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、個人の特定が可能にならないように配慮する。

C. 研究結果

2012年12月19日時点で802例（女性275例、平均年齢68.8歳）が登録された。今回は、登録後TIA以外の診断に至った26例を除く776例のうち、3ヶ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%）、末梢動脈疾患0例、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例について詳細な検討を行った。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（73.1歳 vs 68.6歳、p=0.019）で、来院時収縮期血圧(164.4mmHg vs 152.6mmHg, p=0.033)および拡張期血圧(91.5mmHg vs 84.1mmHg, p=0.019)が高く、TIAの症候として言語障害を呈することが多く（69.4% vs 50.9%）、$ABCD^2$スコアが高かった(5点 vs 4点, p=0.046)。

D. 考察

最近の研究により、TIA 後 90 日以内の脳梗塞発症リスクは 15～20%で、その約半数は 2 日以内に発症することが報告されている。今回の中間解析の結果、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 $ABCD^2$ スコアが有意に高いことも示された。$ABCD^2$ 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いる。これは、A (age)、B(Blood pressure)、C (Clinical features)、D (Duration)、および D (Diabetes)の合計点で脳卒中の発症リスクを評価するものであり、その点数が高いほど脳卒中発症リスクは高いとされているが、わが国においても $ABCD^2$ 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。

E. 結論

TIA 例の前向き登録研究の中間解析では、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。また、脳梗塞発症例は非発症例に比べて、$ABCD^2$ スコアが高い、具体的には高齢で、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。今後 2013 年 12 月 31 日まで症例登録を行う予定である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 上原敏志: TIA クリニック. Stroke Care 4: 8-9, 2012
2) 上原敏志: ジャーナルレビュー：ABCD2<4 の一過性脳虚血発作(TIA)患者は、ABCD2≧4 の TIA 患者と同様の 90 日以内の脳卒中リスクをもつ. 脳と循環 18: 77-80, 2013
3) Oyama N, Moriwaki H, Yamada N, Nagatsuka K, Naritomi H: Estimation of stroke Etiology from Lesion Patterns on Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Patients with Carotid Artery Occlusive Disease. Eur Neurol 2013, 69: 142-148.

2. 学会発表

1) Kuronuma Y, Uehara T, et al: Clinical characteristics of TIA with atrial fibrillation. International Stroke Conference 2013 Hawaii Convention Center, Hawaii, 2013/2/6-8
2) Fujinami J, Uehara T, et al: A questionnaire survey on awareness of transient ischemic attack in 10,000 Japanese general public. International Stroke Conference 2013 Hawaii Convention Center, Hawaii, 2013/2/6-8

3) 斎藤こずえ, 長束一行, 渡邊彰弘, 神吉秀明, 植田初江, 飯原弘二：ソナゾイドを用いた造影頸動脈超音波検査によるプラーク内新生血管定量評価. 第 37 回日本脳卒中学会総会, 福岡国際会議場・福岡サンパレス, 福岡, 2012/4/26-28

4) 長束一行: 頭蓋内血管狭窄とスタチン. 第 11 回日本頸部脳血管治療学会. 愛知県産業労働センター（ウインクあいち）, 愛知, 2012/6/1-2

5) 安井麻里子, 斎藤こずえ, 神吉秀明,土井尻遼介, 豊田一則, 飯原弘二, 植田初江, 長束一行：内頸動脈内膜剥離術（CEA）症例において術前短期間のうちにプラーク形態変化を認めた例の検討. 第 31 回日本脳神経超音波学会. 大宮ソニックシティ, 埼玉, 2012/6/29-30

6) 神吉秀明, 斎藤こずえ, 土井尻遼介, 河野友裕, 山上宏, 森田健一, 佐藤徹, 飯原弘二, 長束一行:MPRAGE によるプラーク性状評価と CAS 中の MES の関係. 第 15 回日本栓子検出と治療学会. 千里ライフサイエンスセンター, 大阪, 2012/10/5-6

7) 斎藤こずえ, 神吉秀明, 土井尻遼介, 板垣成彦, 豊田一則, 飯原弘二, 植田初江, 長束一行:内頚動脈偽閉塞例に対するソナゾイド造影超音波診断.第 38 回日本脳卒中学会総会. グランドプリンスホテル新高輪, 東京, 2013/3/21-23

8) 長束一行:頸動脈粥腫とバイオマーカー. 第 38 回日本脳卒中学会総会. グランドプリンスホテル新高輪, 東京, 2013/3/21-23

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

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

研究分担者　豊田　一則　国立循環器病研究センター　脳血管内科　部長

研究要旨：「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」班が行った一過性脳虚血発作前向き登録研究の登録症例を用いて、そのうち心房細動を有する患者群の特徴を調べた（2011 年 6 月～2012 年 12 月）。心房細動を有する患者は 128 例で全体の 17%を占め、心房細動を有さない患者と比べて高齢で、脂質異常症保有率や喫煙率、一過性脳虚血発作の既往率が低く、$ABCD^2$ スコアや拡散強調画像での異常所見検出率が高かった。心房細動を有する患者の 96%に、抗凝固薬が再発予防薬として用いられ、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、心房細動のある群とない群とで差を認めなかった。

A. 研究目的

一過性脳虚血発作（transient ischemic attack: TIA）は、脳梗塞の前駆徴候として看過できない病態である。TIA の一部が心原性塞栓機序で発症することが知られており、その代表的塞栓源疾患は心房細動である。しかしながら、心房細動を有する TIA 患者と有さない TIA 患者の臨床像の違いは、十分に解明されていない。

本研究では、厚生労働科学研究（H21～H23）「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た。

B. 研究方法

「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」は、発症後 7 日以内に外来受診した TIA 患者を全国 73 施設でウェブ登録している。2011 年 6 月から登録を始め、2 年間の登録期間を設けている。こ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した。

（倫理面への配慮）

個人情報に十分に配慮し、個人情報の保護を厳守しながら、研究を進めている。

C. 研究結果

2011 年 6 月～2012 年 12 月に、823 例が登録された。このうち、最終診断が TIA でなかった 26 例と、データ入力が不完全な 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。

背景要因： 心房細動を有した患者は、有さない患者に比べて高齢で（74±11 歳対 68±13 歳、p<0.001）、脂質異常症保有率（48%対 64%、p<0.001）、現在の喫煙率（13%対 23%、p=0.011）、一過性脳虚血発作の既往率（13%対 26%、p=0.003）が低かった。

臨床症状： $ABCD^2$ スコアの中央値（4 分位値）が心房細動あり群で 5（4, 6）、心房細動なし群で 4（4, 5）であった（p=0.011）。その構成要因を比べると、60 歳以上（90%対 76%、p<0.001）と言語障害（21%対 13%、Clinical symptom 全体で p=0.014）が心房細動あり群で有意に多く、持続時間 60 分以上（45%対 36%）が多い傾向を認めた（持続時間全体で p=0.065）。

画像所見： 心房細動あり群で、拡散強調画像での異常所見検出率が高かった（51%対 28%、p<0.001）。

治療薬： 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（おもにヘパリン）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予防は、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。

観察期間の脳梗塞発症： 今回は 90 日後調査情報を用いた。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。

D. 考察

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%（文献 1）、わが国の多施設共同登録研究 J-MUSIC でも 17%（文献 2）と、いずれも今回の結果と同じ頻度であった。上記後ろ向き研究では高齢や拡散強調画像での陽性所見が、また J-MUSIC 研究では年齢 60 歳以上、言語障害や意識障害、歩行障害の出現が、心房細動を有する TIA の特徴として挙げられ、今回の研究では同様の所見を確認できた。非弁膜症性心房細動患者に対して、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ろう。

E. 結論

TIA 患者の前向き登録研究で、心房細動が 17%の患者に認められた。心房細動を有

する患者は、有さない患者と比べて ABCD^2 値が高く（高齢、明確な症状）、単回発症例が多く、拡散強調画像陽性例が多かった。90 日後の脳梗塞発症率は、心房細動の有無で差を認めなかった。

☆研究協力者

上原敏志　（国立循環器病研究センター）

尾原知行　（国立循環器病研究センター）

（参考文献）

1. Kuronuma Y, et al: International Stroke Conference 2013, Honolulu
2. Inoue T, et al: J Stroke Cerebrovasc Dis 2004;13:155-159

G. 研究発表

1.　論文発表

1. Toyoda K: Anterior cerebral artery and Heubner's artery territory infarction. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Bogousslavsky J (eds): Manifestations of Stroke, Frontiers of Neurology and Neuroscience, Basel, Karger, 30: 120-122, 2012
2. Endo K, Koga M, … Toyoda K（最終著者）; for the Joint Research Group from JR-NET2 and SAMURAI Study Investigators: Stroke outcomes of Japanese patients with major cerebral artery occlusion in the post-alteplase, pre-MERCI era. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012, Epub ahead of print
3. Koga M, Shiokawa Y, … Toyoda K （最終著者）. Low-dose intravenous Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator therapy for patients with stroke outside European indications: Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rtPA registry. Stroke. 43: 253-255, 2012.
4. Koga M, Toyoda K, Yamagami H, et al: Systolic blood pressure lowering to 160mmHg or less using nicardipine in acute intracerebral hemorrhage: a prospective, multicenter, observational study (the stroke acute management with urgent risk-factor assessment and improvement-intracerebral hemorrhage study). J Hypertens 30: 2357-2364, 2012.
5. Kuwashiro T, Toyoda K, Oyama N, et al: High plasma D-Dimer is a marker of deep vein thrombosis in acute stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis, 21: 205-209, 2012.
6. Maeda K, Koga M, … Toyoda K （最終著者）: Nationwide survey of neuro-specialists' opinions on anticoagulant therapy after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation. J Neurol Sci. 312: 82-85, 2012.
7. Maeda K, Toyoda K, Minematsu K, et al: Effects of sex difference on clinical features of acute ischemic stroke in Japan. J Stroke Cerebrovasc Dis 2012, Epub ahead of print
8. Makihara N, Okada Y, … Toyoda K （最終著者）: Effect of serum lipid levels on stroke outcome after rt-PA therapy: SAMURAI rt-PA registry. Cerebrovasc Dis, 33: 240-247, 2012.
9. Miyagi T, Koga M, … Toyoda K （最終著者）: Intravenous Alteplase at 0.6 mg/kg for Acute Stroke Patients with Basilar Artery Occlusion: The Stroke Acute Management with Urgent Risk Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) Recombinant Tissue Plasminogen Activator Registry. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012, Epub ahead of print
10. Mori M, Naganuma M, … Toyoda K （最終著者）: Early neurological deterioration within 24 hours after intravenous rt-PA therapy for stroke patients: the stroke acute management with urgent risk factor

assessment and improvement rt-PA registry. Cerebrovasc Dis, 34: 140-146, 2012.
11. Nezu T, Yokota C, Uehara T, Yamauchi M, Fukushima K, Toyoda K, et al: Preserved acetazolamide reactivity in lacunar patients with severe white-matter lesions: ^{15}O-labeled gas and H_2O positron emission tomography studies. J Cereb Blood Flow Metab, 32: 844-850, 2012.
12. Sakamoto Y, Koga M, Toyoda K, et al: Low DWI-ASPECTS in associated with atrial fibrillation in acute stroke with the middle cerebral artery trunk occlusion. J Neurol Sci. 323: 99-103, 2012.
13. Sato S, Koga M, … Toyoda K （最終著者）: Conjugate eye deviation in acute intracerebral hemorrhage Stroke Acute Management with Urgent Risk-factor Assessment and Improvement-ICH (SAMURAI-ICH) study. Stroke. 43: 2898-2903, 2012.
14. Suzuki R, Koga M, Mori M, Endo K, Toyoda K, Minematsu K. Visibility of the lesser sphenoid wing is an important indicator for detecting the middle cerebral artery on transcranial color-coded sonography. Cerebrovasc Dis, 33: 272–279, 2012.
15. Suzuki R, Koga M, Toyoda K, et al: Identification of internal carotid artery dissection by transoral carotid ultrasonography. Cerebrovasc Dis 33: 369-377, 2012
16. Suzuki R, Osaki M, Endo K, Amano T, Minematsu K, Toyoda K: Common carotid artery dissection caused by a frontal thrust in kendo (Japanese swordsmanship). Circulation 2012;125:e617-e619
17. Toyoda K, Sato S, Koga M, et al: Run-up to participation in ATACH II in Japan. J Vasc Interv Neurol, 5(supp): 1-5, 2012.
18. Toyoda K: The cerebro-renal interaction in stroke neurology. Neurology, 78: 1898-1899, 2012.
19. Uchiyama S, Ibayashi S, Matsumoto M, Nagao T, Nagata K, Nakagawara J, Tanahashi N, Tanaka K, Toyoda K, Yasaka M: Dabigatran and factor Xa inhibitors for stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2012 ;21:165-173

2. 学会発表

1. Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, Iwade K, Koretsune Y, Nagata K, Sakamoto T, Nagao T, Yamamoto M, Gotoh J, Takahashi J.C, Minematsu K: CHADS2 and CHA2DS2-VASC scores as bleeding risk indices for patients having atrial fibrillation: The bleeding with antithrombotic therapy (BAT) study. Asia Pacific Stroke Conference 2012, Tokyo, Japan, Sep.10-12, 2012
2. Toyoda K: Intracerebral hemorrhage during oral antithrombotic therapy (symposium). Asia Pacific Stroke Conference 2012, Tokyo, Japan, Sep.10-12, 2012
3. Toyoda K: Risk and benefit of antiplatelet therapy for asian stroke patients (seminar). Asia Pacific Stroke Conference 2012, Tokyo, Japan, Sep.10-12, 2012

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： 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

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

研究分担者　飯原　弘二　国立循環器病研究センター　脳神経外科部長

研究要旨： 当科において外科的治療を行った無症候性内頚動脈狭窄症（aICS）の MRI 画像を検討し、内頚動脈病変の形態的特徴や SPECT での脳血流評価との関連性について検討した。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有意に関連しており、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唆された。

A. 研究目的

無症候性内頚動脈狭窄症（aICS）における白質の Silenct ischemic lesion（SIL）と内頚動脈病変との関連性について明らかにし、aICS における外科的治療の適応について検討する。

B. 研究方法

当施設で 2007 年～2010 年までに外科的治療を行った内頚動脈狭窄症 168 例中、無症候性の 78 例を対象とした。MRI 画像の FLAIR, DWI にて急性期および慢性期脳梗塞所見を review し、内頚動脈病変の形態的特徴や SPECT での脳血流評価との関連性について検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究では患者本人が特定できるような情報は含まない。

C. 研究結果

DWI にて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。また病側に明らかに SIL が多い群を Asymmetry 群（A 群）、対称性に存在する群を Symmetry 群（S 群）として検討を行った。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（頚部エコー上 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±22.8%）に対して A 群は有意に低下（29.2±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±13.6%）と比較してさらに有意な低下（10.4±14.6%）を認めた。

D. 考察

今回の我々の検討では、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 低下症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唆された。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。内頚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。

E. 結論

aICS における病側優位な SIL の存在は、CVR の低下と有意に関連しており、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唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 第 11 回日本頚部脳血管治療学会 Stroke 2013

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

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

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
無症候性頚動脈狭窄の自然経過と予防治療に関する研究

研究分担者　山田和雄　名古屋市立大学脳神経外科　教授

研究要旨：　無症候性頚動脈狭窄症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。現在、約半数の 2 年後の経過観察を行ったが、欧米のランダム化比較試験の結果と似たデータであった。

A. 研究目的

無症候性の頚動脈狭窄症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、頚動脈内膜剥離術（CEA）や頚動脈ステント留置術（CAS）を考慮すべきか、判断に迷うことが少なくない。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。そこで多施設共同研究として、前向き全例登録の観察研究を企画した。

B. 研究方法

全国 39 施設の参加のもと、45 歳以上、50%以上の頚動脈狭窄を有し、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ことにした。登録期間は 2009 年 4 月 1 日－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。本研究では前例匿名化し、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。ま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。

C. 研究結果

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%をしめた。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。頚動脈の狭窄度は ECST 法で 63%、NASCET 法で 62%程度であったが、外科治療群では 69%程度を示した。

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。

D. 考察

現在、最終データを集積しつつあり、上記のデータはあくまで中間解析のデータであるが、これまでの内科的治療群の虚血発作率 2.4+%/年は ACST の 2.34%/年、ACAS の 2.2%/年とほぼ同程度のものであった。今後、最終データの解析により、わが国の無症候性頚動脈狭窄の病像がより明らかになるものと思われる。

E. 結論

わが国での無症候性頚動脈狭窄の脳虚血発症率は欧米のデータに近い値であることが推察された。詳細は全データ集積後に明らかになることが期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Katano H, Mase M, Nishikawa Y, Yamada K:Surgicaltreastment for carotid stenosis with highly calcified plaques. J Stroke Cerebrovasc Dis (印刷中)
2. Katano H, Ohno M, Yamada K:Protection by physical activity against deleterious effect of smoking on carotid intima-media thickness in young Japanese. J Stroke Cerebrovasc Dis (印刷中)
3. Miura T, Matsukawa N, Sakurai K, Katano H, Ueki Y, Okitas K, Yamada K, Ojika K:Plaque vulnerability in internal carotid arteries with positive remodeling. Cerebrovasc Dis (印刷中)

2. 学会発表

省略

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　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

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
脳血管内治療の役割と安全性に関する研究

研究分担者　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

研究要旨：　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の登録研究（JR-NET）

A. 研究目的

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、その発展に伴いくも膜下出血や急性脳動脈閉塞など脳卒中を発症した患者の治療にくわえ、未破裂脳動脈瘤、頚動脈狭窄症、頭蓋内動脈狭窄症など、脳卒中発症の高危険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．本研究のように全国規模で行う大規模登録研究は他に類を見ない。

B. 研究方法

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）

患者の個人情報はデータセンターに登録されず連結可能匿名化にて保護した。また登録者情報は、データセンターが保持し、研究者に対して保護した。

C. 研究結果

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%が頚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 歳台 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(mRS)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) 頚動脈狭窄症

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る。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（p<0.001）、症候性病変(p<0.0001)、遠位 filter の使用（p<0.0001）が、多変量では高齢（p<0.0002）であった。

3) 頭蓋内動脈狭窄症

1237 回の治療が登録された。治療血管は、内頚動脈 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

全国規模で脳血管内治療の実態を登録した JR-NET 研究の意義は大きい。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頚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

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、脳卒中高リスク群の主要疾患に対する血管内治療の現状を分析した。治療に起因する合併症やそれに関連する因子が明らかになった。さらに登録および解析を進め、脳血管内治療の役割を明らかにする。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

・坂井信幸、他：本邦における large study の現状、脳血管内治療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）、2012.4.27、福岡

・坂井信幸、他：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）、2012.4.28、福岡

H. 知的財産権の出願・登録状況

報告事項なし