

2014/2023A

平成26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

(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

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26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27(2015)年3月

平成26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
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業)

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26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27年(2015)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27

2. 第2回全体班会議

プログラム、議事録、発表スライド75

3. 公開シンポジウム

チラシ、プログラム、議事録、講演スライド119

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167

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175

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180

4. 頸動脈プラーク内血管新生とバイオマーカーとの関連に関する研究

国立循環器病研究センター 長束 一行183

5. 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

九州大学大学院医学研究院 飯原 弘二185

6. 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 山田 和雄187

7. 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189

III. 研究成果の刊行に関する一覧表197

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

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： わが国の死因の第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わが国において喫緊の課題である。本研究班では、適切な治療介入がなければ高率に脳卒中やその他の循環器疾患を発症しうる無症候性頸動脈狭窄症、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、わ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、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：

AF罹病リスクスコアを確立し、AF罹病高リスク者の早期発見と予防に資することを目的とした。健診にてAFを有さず追跡可能な6,906名を対象とした。リスクスコアに取り入れたモデルは喫煙（<20本/日）、喫煙（≥20本/日）、飲酒（≥2合/日）、前高血圧かつ過体重、高血圧かつ痩せ、高血圧かつ正常体重、高血圧かつ過体重、虚血性心疾患、弁膜症、性、年代で、C統計量は0.73（95%CI: 0.70~0.75）と比較的良好であった。わが国初のAF罹病リスクチャートを作成し10年後AF罹病率を予測できるようになった。

(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：

TIA例の脳心血管イベント発症率とその予測因子を明らかにするため、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（PROMISE-TIA Registry）を実施した。1414例が登録され、2014年12月末で1年後追跡調査が終了した1158例を解析した。その結果、TIA後1年以内の脳梗塞発症率は8.5%で、脳梗塞病型はTIA後90日以内例ではsmall vessel disease 44%、頭蓋内血管狭窄性病変に起因するlarge artery disease (LAD) 21%と多く、90日以降ではcardioembolism 36%、LAD 28%であった。脳梗塞発症群はABCD²スコアが有意に高く、男性（Hazard ratio [HR], 1.57; 95% CI, 1.01-2.52, p=0.043）、片側運動麻痺（HR, 1.76; 95% CI, 1.07-3.08, p=0.021）、来院時収縮期血圧（HR, 1.10; 95%CI, 1.01-1.18, p=0.021）が1年以内の脳梗塞発症の独立した予測因子であった。

(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：

PROMISE-TIA Registryで1年後追跡調査が終了した1158例のうちAFを有する患者（177例）を検討した。90日後/1年後の脳梗塞発症率は各6.2/9.7%で、AFを有さないTIA例と有意差はなかった。

1年後の脳梗塞発症+死亡率はAF例で高い傾向にあった(13.6% vs 9.5%)。AF群の脳梗塞発症に関しては、CHADS₂スコア高値が独立した予測因子となった。脳梗塞+死亡では、CHADS₂スコアに加え頭蓋外頸動脈病変が独立した予測因子となった。

- (4) 頸動脈プラーク内血管新生とバイオマーカーとの関連に関する研究： 超音波造影剤を用いて頸動脈プラーク内の新生血管を定量評価し、追跡調査を行なっている。症候性プラークの診断に造影超音波が有用であり、同時に測定しているバイオマーカーの解析ではsCD40Lが症候性頸動脈病変で有意に高値であることがわかった。
- (5) 脳卒中高リスク群に対する外科治療に関する研究： 近年の内科治療の進歩に伴い、無症候性頸動脈狭窄症に対する外科/血管内治療の適応は厳格化しており、発症/治療リスクのより正確な評価予測が求められるようになった。今回、頸動脈狭窄症の血行再建術後のMRI拡散強調画像陽性を予測する因子として、頸部内頸動脈のリモデリングについて検討し、リモデリング率と頸動脈プラークのMRI信号強度の組み合わせが頸動脈ステント留置術(CAS)の治療リスク予測に有用であることを示した。
- (6) 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： これまでデータの無かった無症候性頸動脈狭窄症治療に関するわが国の現状を知るため、全例登録前向き観察研究を行い838例の登録を得た。治療の内訳は観察群94例、内科的治療群535例、外科治療群185例(頸動脈内膜剥離術[CEA]93例、CAS92例)であった。現在中間回収段階だが、外科群の合併症率はCEA2%、CAS1%、その後の経過観察でCEA1例、CAS1例の発作があるのみであった。観察群ではTIA2例(6ヶ月)、脳虚血発作1例(1年後)を認めた。これに対し内科治療群では2年間で約3%の再発作を認めた。わが国の無症候性頸動脈狭窄症の経過は欧米に近いものと推定された。
- (7) 脳血管内治療の役割と安全性に関する研究： 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)のうち、脳卒中高リスク群(未破裂脳動脈瘤、頸動脈狭窄症、頭蓋内動脈狭窄)に対する血管内治療の実績を検討した。その全体像に加え、未破裂脳動脈瘤治療における虚血性合併症の年次的減少や、頸動脈/頭蓋内動脈狭窄に対する血管内治療周術期の虚血性合併症に関連する因子等が明らかになった。本年度はJSNET専門医を対象に過灌流症候群(CHS)高リスクの頸動脈狭窄症に対するCASについてアンケート調査を行なった。約90%の施設で術前にACZ負荷による脳循環予備能評価により高リスク例を診断しており、9861例(10411件)のCAS(17.5%がCHS高危険群)の解析では、高危険群ではCHS発生率は6.0%(全体1.3%)、頭蓋内出血(ICH)3.1%(同0.75%)と有意に高率であった。また、staged CAS/PTAがCHS予防に有効な可能性が示された。

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 脳血管リハビリテーション科 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

長束 一行

国立循環器病研究センター 脳神経内科 部長

飯原 弘二

九州大学大学院医学研究院 脳神経外科 教授

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

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

尾原 知行

京都府立医科大学 神経内科 学内講師

佐藤 祥一郎、早川 幹人（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わ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）、および心房細動（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はもちろん、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) 頸動脈造影超音波検査によるプラーク内新生血管評価を用いた動脈硬化進展評価に関する研究、(5) 脳卒中高リスク群に対する外科治療に関する研究、(6) 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、(7) 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

近年、高齢化に伴い AF が増加しているが、健診で心電図が必須項目から外れ、未治療の潜在的 AF 有病者の増加が懸念される。欧米以外に AF リスクスコアはなく、AF 罹病リスクに関する

研究は非常に少ない。今回、AF リスクスコアを作成し、AF 罹病の高リスク者に対する早期発見と予防に資することを目的とした。

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

TIA は脳梗塞の前触れ発作として以前からよく知られ、TIA 後数年以内に20~30%が脳梗塞を発症すると考えられていたが、最近の研究により、従来考えられていた以上に短期間に脳梗塞を発症するリスクが高いこと（TIA 発症後 90 日以内に 15~20%、そのうち約半数が 2 日以内）が明らかになってきた。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かった。

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・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。

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 の一部は心原性塞栓の機序で発症することが知られており、その代表的塞栓源心疾患が AF である。AF は脳梗塞発症患者においては、重症・死亡の危険因子とされるが、AF を有する TIA 患者の臨床的特徴は十分に解明されていない。

本分担研究では PROMISE-TIA Registry に登録された AF を有する TIA 患者を対象に追加調査を行い、その臨床的特徴や治療実態を研究してきた。本年度は AF を有する TIA 患者の臨床転帰を中心に検討を行った。

4. 頸動脈プラーク内血管新生とバイオマーカーとの関連に関する研究

動脈硬化によるプラークは、破綻することにより粥腫や血栓が塞栓となって脳梗塞を引き起こしうる。プラーク内新生血管は脆弱で破綻しやすく脳梗塞発症の高リスクとなる。

本分担研究では、造影超音波検査を用いてリアルタイムにプラーク内新生血管を評価し、前向きに追跡することでプラーク不安定性を評価し、合わせて血中のバイオマーカーとの相関を検討することで、予後予測や治療効果判定法を確立することを目的とした。

5. 脳卒中高リスク群に対する外科治療に関する研究

本研究では、冠動脈疾患ではすでに発症予測への有用性が報告されている狭窄部位のリモデリングが、頸動脈狭窄症に対する CEA、CAS の治療リスクの予測に有用であるか否かを検討する。

6. 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

食生活の欧米化や診断機器の発達とともに、無症候性頸動脈狭窄が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 などの手術、インターベンションまで考慮すべきか、判断に迷うことが多い。特にわが国でのデータは乏しい。その対応につき適切なガイドラインを策定するため、多施設共同研究として、前向き全例登録の観察研究を行う。

7. 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、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法として近年急速に発展してきた。それに加え、未破裂脳動脈瘤、頸動脈狭窄症、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、脳卒中の発症を防ぐ予防的治療法として適用されるようになってきた。

本研究では、日本脳神経血管内治療学会 (JSNET) が認定する脳血管内治療専門医が関与した治療を悉皆的に登録

し、本治療の実態を明らかにすることを目的に行われた「日本国内の脳血管内治療の登録研究(Japanese Registry of NeuroEndovascular Therapy、JR-NET)」で得られたデータを解析し、脳卒中高リスク群に対する脳血管内治療の治療環境や体制、疾患および治療別の治療内容の詳細を検討することで、脳血管内治療の役割を明らかにする。

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

吹田研究対象者のうちベースライン調査で AF を有さず追跡可能であった 6,906 名を対象とした。2 年毎の健診時の心電図で AF または心房粗動を有する場合、または AF 治療中である場合、循環器病発症登録時に AF を有する場合、原死因が AF の場合を「AF あり」とした。2013 年 5 月末をもって観察打ち切りとし、人年法で追跡した。AF 罹病リスクは、性、年齢、body mass index、糖尿病、脂質異常症、慢性腎臓病、虚血性心疾患、弁膜症、心不全の調整による Cox 比例ハザードモデルを用いて解析した。C 統計量は多変量調整ロジスティック回帰モデル用い、ROC 曲線下面積 Area Under the Curve (AUC) で解析した。

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た。参加施設は計 57 施設で、ウェブによる登録を行った。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 2. の研究に登録された患者のうち、1 年後の追跡調査が終了した症例を対象に、AF を有する TIA 患者（AF あり群）の 90 日、1 年後の脳梗塞発症率および脳梗塞発症＋死亡率検討し、AF を有さない TIA 患者（AF なし群）と比較した。さらに 1 年後の脳梗塞発症ならびに脳梗塞＋死亡に関する予測因子を多変量 Cox Hazard 分析を用いて検討した。

4. 頸動脈プラーク内新生血管とバイオマーカーとの関連に関する研究

動脈硬化性頸動脈プラークを有する患者に対し、超音波造影剤であるペルフルブタンを用いた頸動脈超音波検査を行い、プラーク内新生血管増生を定

量評価する（登録時、半年後、1 年後）。血管新生と関連しうるとされるバイオマーカー（高感度 CRP、VEGF、HGF、sCD40L、MMP-9、IL-6）も測定し、症候との関連を調べる。

5. 脳卒中高リスク群に対する外科治療に関する研究

2011 年から 2012 年までに、国立循環器病研究センター脳神経外科にて CEA、CAS を施行した頸動脈狭窄症 93 例、95 例を対象として、治療側の狭窄部位のリモデリング率（Carotid Remodeling Index: CRI）を計測し、術後 MRI DWI 陽性率を介入治療後の安全性の代替指標とした。治療側の頸動脈プラーク性状を、MRI MPRAGE 上での信号強度（relative signal intensity: rSI）とリモデリング率から、4 群に分類し、治療後 MRI DWI 陽性率に与える影響を検討した。

6. 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 2012 年 9 月 30 日までの 3.5 年であり、全体で 838 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。

7. 脳血管内治療の役割と安全性に関する研究

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もので、対象は、2005-2006 年 (JR-NET)、2007-2009 年 (JR-NET2) の連続 5 年間に、JSNET 専門医が関与した脳血管内治療症例であり、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、個々の治療内容が登録された。また、CAS において CEA 同様に問題となる術後の過灌流症候群 (Cerebral hyperperfusion syndrome: CHS) に関し、全国の JSNET 専門医を対象にその予測と対策についてこれまでの実績をアンケート調査した。

(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

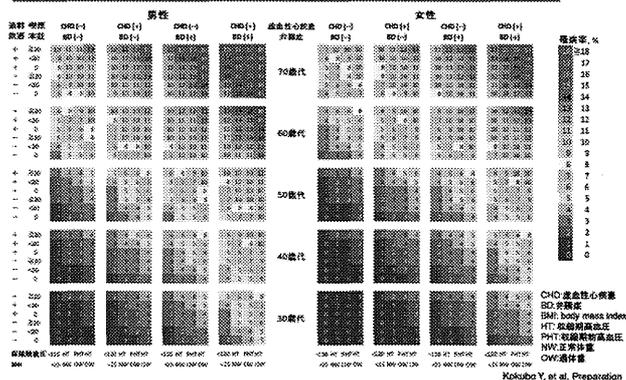
多変量 Cox 比例ハザード回帰モデルによる AF 罹病リスク、および Beta 値で重みづけした各リスク因子のスコアは以下の表のとおりである。

| 変数 | Beta | SE | P | スコア |
|----------------|--------|-------|---------|-------|
| 現在喫煙 (<20 本/日) | 0.196 | 0.249 | 0.429 | 2 |
| 現在喫煙 (≥20 本/日) | 0.438 | 0.216 | 0.043 | 5 |
| 過剰飲酒 (≥2 合/日) | 0.485 | 0.223 | 0.029 | 5 |
| 前高血圧+過体重 | 0.539 | 0.272 | 0.047 | 6 |
| 高血圧 ; やせ | 0.624 | 0.484 | 0.198 | |
| 高血圧+正常体重 | 0.440 | 0.211 | 0.037 | 5 |
| 高血圧+過体重 | 0.870 | 0.231 | 0.000 | 10 |
| 虚血性心疾患 | 0.609 | 0.290 | 0.036 | 7 |
| 弁膜症 | 1.099 | 0.256 | <0.0001 | 12 |
| 年齢 | 0.083 | 0.008 | <0.0001 | |
| 性 (1:男性、2:女性) | -0.541 | 0.202 | 0.008 | 女性:-6 |
| 年齢 30 代 | | | | -6 |
| 40 代 | 0.563 | | | 0 |
| 50 代 | 1.097 | | | 6 |
| 60 代 | 2.197 | | | 18 |
| 70 代 | 2.955 | | | 27 |

AF 罹病リスクスコアは<0~64 点まで

1 点刻みのスコアとなり、スコア毎の 10 年後 AF 罹病率が算出できた (<0.2%, 10: 1.7%, 20: 3.9%, 30: 6.8%, 40: 10.3%, 50: 13.2%, 60: 16.7%, 64: 18.1%)。C 統計量は 0.73 (95%CI: 0.70-0.75) であった。これに基づき男女年代別の AF 罹病リスクチャート (10 年後罹病率) を作成し、わが国の AF 罹病リスクチャートを初めて示すことができた。

心房細動罹病のリスクチャート: 10年後罹病率(%)



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

最終的に 1414 例が登録された。今回は、登録後 TIA 以外の診断に至った 42 例およびデータ入力不完全であった 19 例を除く 1353 例 (女性 480 例、平均年齢 69.5 歳)のうち、2014 年 12 月末の時点で 1 年後の追跡調査が終了していた 1158 例 (女性 411 例、平均年齢 69.4 歳) について解析を行った。その結果、TIA 発症後 1 年以内のイベント発症は、脳梗塞 98 例 (8.5%)、TIA 再発 54 例 (4.7%)、虚血性心疾患 16 例 (1.4%)、末梢動脈疾患 2 例 (0.2%)、出血性脳卒中 7 例 (0.6%)、その他の出血 25 例 (2.2%) であった。TIA 再発 54 例のうち 7 例が

脳梗塞を発症した。その他の出血例の上位 3 疾患は、硬膜下血腫 4 例、痔出血 4 例、鼻出血 3 例であった。死亡は 21 例 (1.8%) で、その上位 3 死因は癌 5 例、肺炎 4 例、心不全 2 例であった。血管内治療および脳外科的手術は 71 例 (6.2%) に行われ、その内訳は CAS のみ 25 例、CEA のみ 17 例、CAS および CEA 5 例、頭蓋外内 (EC-IC) バイパス術 17 例、経皮的血管形成術 3 例、その他 4 例であった。TIA 発症後 2 週間以内の施行は 71 例中 8 例であった。

主要評価項目である脳梗塞発症 98 例の病型を TIA 後 90 日以内発症例と 90 日以降発症例に分けて検討した。90 日以内発症例 (73 例) では、small vessel disease (SVD) が 32 例 (44%)、頭蓋内狭窄性病変に起因する large artery disease (LAD) が 15 例 (21%) と多く、90 日以降発症例では cardioembolism が 9 例 (36%)、LAD が 7 例 (28%) であった。

1 年以内の脳梗塞発症群は非発症群に比して、来院時収縮期血圧が高く (160.6 mmHg vs 153.9 mmHg, $p=0.026$)、片側運動麻痺を呈することが多く (82.7% vs 72.4%, $p=0.028$)、ABCD² スコアが有意に高かった (Median [interquartile range]: 5 [4-6] vs 5 [4-5], $p=0.001$)。多変量解析の結果、男性 (Hazard ratio [HR]: 1.57; 95% CI: 1.01-2.52, $p=0.043$)、片側運動麻痺 (HR: 1.76; 95% CI: 1.07-3.08, $p=0.021$)、来院時収縮期血圧 (HR: 1.10; 95% CI: 1.01-1.18, 10mmHg 毎, $p=0.021$) が 1 年以内の脳梗塞発症の独立した予測因

子であった。

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

研究対象となったTIA患者1158例において、AFあり群は177例で全体の約15%であった(年齢 74 ± 11 歳、男性69%、発症前CHADS₂スコア中央値2点)。AFあり群では95%に抗凝固療法が施行されていた。

90日後転帰：脳梗塞発症率はAFあり群6.2% (95%CI, 3.5-10.9), AFなし群6.3% (5.0-8.0)、脳梗塞発症+死亡率はAFあり群7.3% (4.3-12.2)、AFなし群6.7% (5.3-8.5)と両群間で差はなかった。

1年後転帰：脳梗塞発症率はAFあり群9.7% (95%CI, 6.1-15.0)、AFなし群8.3% (6.7-10.2)と両群間で差はなかった (P=0.546)。脳梗塞発症+死亡率はAFあり群13.6% (9.3-19.4)、AFなし群9.5% (7.8-11.5)とAFあり群で多い傾向にあった (P=0.104)。

AFあり群の1年後イベント発症予測因子：1年以内の脳梗塞発症には、CHADS₂スコア (HR1.43; 95%CI, 1.00-2.04)のみが独立して関連した。脳梗塞+死亡に関しては、CHADS₂スコア (HR1.41; 95%CI, 1.03-1.94)、頭蓋外頸動脈狭窄・閉塞病変 (HR3.02; 95%CI, 1.04-7.89)が独立して関連した。

4. 頸動脈プラーク内新生血管とバイオマーカーとの関連に関する研究

2014年12月31日時点で66症例が登録され、うち63例(症候性34例、

無症候性29例)を追跡した。15例で半年後、2例で1年後の追跡検査が完了している。症候性プラークと無症候性プラークの狭窄率には両群に差はなかった(P=0.30)が、症候性プラークでは無症候性と比較してプラーク内の造影効果が有意に高かった(18.4 ± 3.1 dB vs 15.5 ± 3.1 dB, P=0.002)。

血清バイオマーカーに関しては、症候性患者と無症候性患者を比較するとそれぞれ、VEGF (375.3 ± 367.6 vs 271.0 ± 196.9 pg/ml, P=0.46), sCD40L (2414.0 ± 2210.2 pg/ml vs 1235.0 ± 629.4 , P=0.034), MMP-9 (60.9 ± 41.7 ng/ml vs 66.4 ± 59.4 ng/ml, P=0.90), IL-6 (7.5 ± 9.9 pg/ml vs 4.1 ± 4.0 pg/ml, P=0.37)であり、sCD40Lのみが症候性性頸動脈病変を有する症例で有意に高値であった。

5. 脳卒中高リスク群に対する外科治療に関する研究

治療側頸動脈の平均CRIとrSIは、CEA群(51例)がCAS群(37例)に比して有意に高かった。CRIとrSIにより4群(L/L: CRI < 1.8, rSI < 2.5, H/L: CRI ≥ 1.8, rSI < 2.5, L/H: CRI < 1.8, rSI ≥ 2.5, H/H: CRI ≥ 1.8, rSI ≥ 2.5)に分類すると、CAS術後DWI陽性率は、L/L: 5.5%、H/L・L/H: 40%、H/H: 55%であった。多変量解析では狭窄率とH/H型がDWI陽性の独立した予測因子であった。一方、CEAでは、CRIとrSIは、DWI陽性率に明らかな影響を及ぼさなかった。

6. 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

838 例の内訳は観察群 94 例、内科治療群 535 例、外科治療群 185 例 (CEA 93 例、CAS 92 例) であった。初回登録時の平均年齢は観察群 71.5 歳、内科治療群 73.4 歳、外科治療群 71.1 歳であり、男性が 70~78% を占めた。Modified Rankin Scale (mRS) は 0~1 が 90% 以上を占めた。診断方法、経過観察方法は超音波法が 70~80% を占めたが、外科群では CTA、DSA が半数近くを占めた。危険因子は 3 群とも高血圧 (70~80%)、脂質異常 (67~73%)、糖尿病 (35~46%)、喫煙 (30~40%) の順であった。また狭心症 (5~15%)、ASO (12~15%) も見られた。平均狭窄率は観察群で 63%、内科群で 62% に対し、外科群で 75% と高値であった。超音波検査での低輝度プラークの割合は観察群で 20%、内科群で 21% に対し、外科群で 33% と高率であった。初期投薬はアスピリンが 50~70% を占めたが、クロピドグレル、シロスタゾールも 20~33% 使われていた。またスタチンも 47~65% に使われていた。

現在、中間回収段階だが (回収率: 6 ヶ月後 65%、1 年後 62%、2 年後 50%)、外科群の合併症率は CEA 2%、CAS 1%、その後の経過観察では CEA 群に 1 例、CAS 群に 1 例の発作があるのみであった。観察群では TIA 2 例 (6 ヶ月)、脳虚血発作 1 例 (1 年後) を認めた。こ

れに対し内科治療群では 2 年間の間に約 3% の再発作 (morbidity/mortality) を認めた。現在詳細を解析中である。

7. 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。JR-NET 10,886 例 (11,114 件)、JR-NET2 20,314 例 (20,854 件)、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 (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。年次推移では、治療数が増加 ($p<0.001$)、80 歳以上が増加 ($p<0.001$)、頸動脈ステント留置術が増加 ($p<0.001$) していた。

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。治療合併症は、動脈瘤の大きさに左右され、3mm 未満では出血性合併症が最大、20mm 以上は虚血性合併症が最大となり、5-10mm の動脈瘤塞栓術の合併症率が最低であった。また年次推移では、出血性合併症は不変であったが、虚血性合併症は年々減少しており、その原因として治療前後の抗血小板薬投与の投与率が年々増加していた。

2) 頸動脈狭窄症

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%、mRS 1 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、単変量解析では高齢 ($p<0.001$)、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。脳卒中発症リスクの軽減という観点から無症候性頸動脈狭窄症に注目すると、無症候性病変に対するステント留置術において、治療合併症の発生に影響を与える因子は確認されなかった。

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。出血性合併症の発生に関与する因子は、症候性病変あり ($p<0.05$)、発症後早期の治療 ($p<0.05$)、緊急治療 ($p<0.01$) で、虚血性合併症に関与する因子は、再治療 ($p<0.05$)、内科治療抵抗性 ($p<0.05$)、ステント留置後の血管形成術あり ($p<0.05$)、術者が指導医 ($p<0.01$)、逆に指導医の治療関与なし ($p<0.001$) であった。また出血性合併症と死亡には有意の相関があった。

4) 頸動脈ステント留置術後の過灌流症候群 (CHS) の予知と対策

154 施設、336 人 (35.3%) の JSNET 専門医が参加し、144 (93.5%) 施設が CHS リスクの術前評価を施行しており、うち 88.2%が SPECT (IMP 82.7%)、33.3%が MRA を行っていた。また約

90%の施設でアセタゾラミドを用いて脳循環予備能を評価していた。9861例、10411件のCASが期間中に行われ、17.5%がCHS高危険群と評価され、高危険群ではCHS発生率は6.0%（全体1.3%）、頭蓋内出血（ICH）3.1%（同0.75%）と有意に高率であった。Staged CAS/PTAは、36施設（25.9%）で203例/209件（高危険群の16%）に行われ、CHS発生率は3.2%（一期的CAS 6.5%）、ICH 1.6%（同3.3%）といずれも一期的CASより低く、虚血性合併症は4.2%（同3.2%）と少しの増加に留まっていた。

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

AFは最も頻度の高い不整脈であり、加齢と共にAF罹病率が上昇するため、高齢化を迎えているわが国では、AFの早期予防は極めて重要である。AFは脳卒中の重大な危険因子で、発症率を約5~10倍高める（Stroke. 1997; 28: 45-52）。また、AFは心不全のリスクでもあり、死亡リスクを著しく高める（Circulation. 1998; 98: 946-52.）。わが国では、メタボリックシンドロームがAFの罹病リスクとなるという報告（Circulation. 2008; 117: 1255-60）以外に地域住民を対象としたAF罹病リスクに関する研究はほとんど見られない。わが国の脳卒中の発症率は欧米と

比べて高く、中でも心原性脳塞栓症は予後が不良である。また、健診制度が変わり、特定健診、後期高齢者健診で心電図は受診者全員に実施しなくなった為、AF罹病リスクスコアを作成することにより、AFを発症するハイリスク者を見出し、効率のよい予防的介入が可能となる。今回、リスクチャートを作成することができた。例えば、10年後のAF罹病推定確率は合計19点と40点の場合、それぞれ3.6%、10.3%であった。両者が例えば喫煙20本と過剰飲酒であった場合、禁煙すれば、それぞれ14点、35点となり、罹病確率が2.6%、9.5%になり、さらに過剰飲酒も止めれば、それぞれ9点、30点になり、罹病確率が1.6%、6.8%となる。このように、保健指導や外来で具体的に、こういったリスク要因を受診者や患者に説明し改善を促せばよいかを示せるようになる。また、心疾患のない60歳代男性のAFリスクチャートは、虚血性心疾患と弁膜症の両方を有している40歳代の男性のリスクチャートと類似しており、虚血性心疾患と弁膜症の両方を有している男性は、AF罹病リスクが20歳分上昇するといことが分かる。健診受診者がリスクスコア何点から心電図を受けるべきかについては、医療費対効果などの観点から更に検討を進める必要がある。

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

スペインの脳卒中センター30 施設で TIA 連続 1255 例を登録した PROMAPA 研究によると、TIA 後 1 年以内の脳卒中発症率は 5.8%であり、7 日以内の脳梗塞発症の予測因子は多発 TIA と LAD、8 日～365 日の脳卒中発症の予測因子は脳卒中の既往と冠動脈疾患の既往であった。脳卒中病型では LAD が最も多く、SVD が最も少ないという結果であった (Purroy F, et al. J Neurol, 2014; 261: 1614-1621)。今回の我々の検討では、TIA 後、特に早期に発症した脳梗塞の病型として、SVD や頭蓋内動脈病変に起因する LAD の割合が高いことが示され、欧米とは違うわが国の特徴が明らかとなった。

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

AF を有する TIA 患者のほとんどが抗凝固療法を行われていた状況において、AF を有する TIA 患者の脳梗塞発症率は、AF を有さない TIA 患者と比較して、90 日以内、1 年以内いずれも有意な差は認めなかった。適切な抗凝固療法下では AF は TIA 患者における脳梗塞発症のリスクにはならないことが示唆された。一方 1 年後の脳梗塞+死亡率は、AF を有する TIA 患者で高い傾向にあった。AF は一般住民、脳梗塞発症患者においても長期生命予後不良の予測因子となると過去に報告されており、今回の TIA 患者群に

においても、同様の傾向が示された。

CHADS₂ スコアは AF 患者の脳梗塞発症のリスク評価スケールとして国際的に用いられるが、本研究の TIA 患者集団においても 1 年以内の脳梗塞発症の独立した予測因子となった。また 1 年以内の脳梗塞+死亡に関しては、CHADS₂ スコアとともに頭蓋外頸動脈狭窄病変が独立した予測因子となった。頸動脈病変と脳梗塞発症+死亡率の直接的な因果関係ははっきりしないが、頸動脈病変は全身の動脈硬化の指標であり、高度の動脈硬化が長期生命予後不良に関連する可能性が示された。

4. 頸動脈プラーク内血管新生とバイオマーカーとの関連に関する研究

有症候性のプラークでは新生血管が造影され、プラークの不安定化を反映していると考ええる。

造影効果が高い症例の中には MRI plaque imaging では不安定性を検出できなかった例もあり、MRI と合わせて使用することでより鋭敏にプラーク不安定性を検出できる可能性がある。

また、sCD40L はプラーク破綻を反映していると考えられ症候性プラークの診断に有用であると考えられる。

5. 脳卒中高リスク群に対する外科治療に関する研究

近年の内科治療の進歩に伴い、無症候性頸動脈狭窄症に対する外科/血管内治療の適応は厳格化され、発症予測、

治療リスクのより正確な評価予測が求められるようになった。今回の結果からは、頸動脈狭窄症の発症リスク、治療安全性の評価に、従来の MRI プラークイメージングに加えて、狭窄部位のリモデリングが有用なマーカーとなる可能性が示された。

6. 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

これまでの追跡調査の結果は従来欧米で報告された ACAS や ACST に近いものであり、わが国でも無症候性頸動脈狭窄症の経過が欧米のデータに近いものになると推定される。

7. 脳血管内治療の役割と安全性に関する研究

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し、継続することで、多くの知見を得る貴重なデータの蓄積となる。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。また連続 5 年間の治療実態が明らかになったことにより、治療数ほどの治療法でも増加していること、未破裂動脈瘤塞栓術における抗血小板薬管理の増加と塞栓性合併症の減少、出血性合併症は不変など、年次推移から貴重な情報が得られることも判明した。

本研究班の研究期間内には結果を得ることができなかった JR-NET3 を合わせると、10 年を越える全国規模の連続データとなり、さらに貴重な知見がもたらされると期待できる。

E. 結論

AF、TIA、無症候性頸動脈狭窄などの脳卒中高リスク群の診断及び治療を主題とした 7 つの研究を企画・遂行した。本年度は、AF 罹病リスクスコアを提示することができたが、健診への活用により、効率的な脳卒中高リスク例の抽出と発症予防が可能になると見込まれる。PROMISE-TIA Registry からは、わが国独自の TIA の特徴が明らかとなった。また、無症候性頸動脈狭窄症の前向き観察研究および脳血管内治療の調査 (JR-NET) より、わが国の無症候性頸動脈狭窄症の診療実態が明らかとなりつつあり、これらの疾患に対する有効な介入法の探索

と治療指針の策定にとって非常に有用な情報となる。加えて、頸動脈狭窄症における造影超音波検査や、頸動脈リモデリング等の検査が、高リスク頸動脈狭窄病変の同定に有用なことが示唆されたことから、将来的にこれらの検査が頸動脈狭窄症の治療戦略の選択にあたり不可欠なものとなる可能性がある。

本研究で遂行したこれらの研究結果の全体像を体系化して提示することで、包括的な脳卒中水際予防・治療対策が提案できると見込まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kokubo Y, Watanabe M, Higashiyama A, Nakao YM, Kobayashi T, Watanabe T, Okamura T, Okayama A, Miyamoto Y. Interaction of Blood Pressure and Body Mass Index with Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Japanese Urban Cohort: The Suita Study. *Am J Hypertens* 2015 (in press).
- 2) Tatsumi Y, Watanabe M, Nakai M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nishimura K, Kobayashi T, Takegami M, Nakao YM, Watanabe T, Okayama A, Okamura T, Miyamoto Y. Changes in Waist Circumference and the Incidence of Type 2 Diabetes in Community-Dwelling Men

and Women: The Suita Study. *J Epidemiol*. 2015. (in press)

- 3) Uno H, Nagatsuka K, Kokubo Y, Higashi M, Yamada N, Umesaki A, Toyoda K, Naritomi H. Detectability of ischemic lesions on diffusion-weighted imaging is biphasic after transient ischemic attack. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2015. (in press)
- 4) Maruyama K, Kokubo Y, Yamanaka T, Watanabe M, Iso H, Okamura T, Miyamoto Y. The reasonable reliability of a self-administered food frequency questionnaire for an urban, Japanese, middle-aged population: The Suita Study. *Nutrition Res*. 2014 Oct 29. pii: S0271-5317(14)00239-5. doi:10.1016/j.nutres. 2014.10.012. [Epub ahead of print]
- 5) Parmar P, Krishnamurthi R, Ikram MA, Hofman A, Mirza SS, Varakin Y, Kravchenko M, Piradov M, Thrift A, Norrving B, Wang W, Mandal DK, Barker-Collo S, Sahathevan R, Davis S, Saposnik G, Kivipelto M, Sindi S, Bornstein NM, Giroud M, Béjot Y, Brainin M, Poulton R, Narayan KM, Correia M, Freire A, Kokubo Y, Wiebers D, Mensah G, BinDhim NF, Barber PA, Pandian JD, Hankey GJ, Mehndiratta MM, Azhagammal S, Ibrahim NM, Abbott M, Rush E, Hume P, Hussein T, Bhattacharjee R, Purohit M, Feigin VL.