

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))

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
-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-

研究分担者 長東 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： 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、追跡調査を行っている。症候性プラークの診断に超音波造影エコーが有用であり、同時に計測を行っているバイオマーカーも sD40L が症候に関連していることが分かった。

A. 研究目的

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。我々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、簡便なプラーク診断法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

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思われるバイオマーカー（VEGF、sCD40L、MMP-9、IL-6）も測定し、症候との関連を調べる。

（倫理面への配慮）

本研究は当院倫理委員会で承認されてい

る。ペルフルブタンは既に体内診断薬として承認されているが頸部血管領域に対して保険承認されてないため、事前に十分説明した上で文書で同意を得られた場合のみ対象とした。

C. 研究結果

2014年12月31日時点で66症例登録し、そのうち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 のみが症候性頸動脈病変を有する症例で有意に高値であった。

D. 考察

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られる。

造影効果の高かった症例の中には 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の不安定性を検出できる可能性がある。

また、sD40L 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。

E. 結論

ペルフルブタンを使用した造影エコー、および sCD40L を含めた血清バイオマーカー測定により動脈硬化性頸動脈プラークの不安定化を鋭敏にとらえ、脳卒中イベントを予測する手法として有用である可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Saito K, Nagatsuka K, Ishibashi-Ueda H, Watanabe A, Kannki H, Iihara K. Contrast-Enhanced Ultrasound for the Evaluation of Neovascularization in Atherosclerotic Carotid Artery Plaques. Stroke. 2014;45:3073-3075.

2. 学会発表

1) Motoyama R, Saito K, Tonomura S, Ishibashi-Ueda H, Kataoka H, Iihara

K, Takahashi JC, Toyoda K, Nagatsuka K. Contrast-Enhanced Ultrasound is Useful for Detection of Vulnerable Plaques. International stroke conference 2015, 2015/2/11-13, Nashville, USA.

2) Motoyama R, Saito K, Tonomura S, Toyoda K, Nagatsuka K. Biomarkers for the evaluation of vulnerability in carotid atherosclerotic plaques. International stroke conference 2015, 2015/2/11-13, Nashville, USA.

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
(循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業))
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 九州大学大学院医学研究院脳神経外科 教授

研究要旨： 近年の内科治療の進歩に伴い、無症候性内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ており、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。我々は、無症候性内頸動脈狭窄症の内科治療における発症予測に関する因子として、大脳白質の silent ischemic lesion の存在に加えて、頸部内頸動脈のリモデリングの意義について検討を加え、発症予測、頸動脈内膜剥離術(CEA)、ステント留置術(CAS)の治療リスクの予測に有用である可能性を示した。

A. 研究目的

無症候性内頸動脈狭窄症の内科治療における発症予測に関する因子として、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の意義について検討を加え、発症予測、頸動脈内膜剥離術、ステント留置術の治療リスクの予測に有用である可能性を検討する。

B. 研究方法

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を施行した内頸動脈狭窄症93例、95側を対象として、治療側の狭窄部位のリモデリング率(Carotid Remodeling Index: CRI)を計測して、介入治療後の周術期治療の安全性の surrogate marker として、術後MRI拡散強調画像(DWI)陽性率を指標にした。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拡散強調画像(DWI)陽性率に与える

影響を検討した。

(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

治療側頸動脈の平均 CRI と rSI は、CEA 群 (51 例) が CAS 群 (37 例) に比較して、有意が高かった。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 術後における DWI に置ける陽性病変は、L/L :5.5%, H/L, L/H:40%, H/H :55%であった。術後 DWI における陽性病変のリスク因子として、多変量解析では、狭窄度と H/H 型が独立した因子であった。一方、CEA では、CRI と rSI は、術後 DWI における陽性病変の出現率に明らかな影響を及ぼさなかった。

D. 考察

近年の内科治療の進歩に伴い、無症候性

内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ており、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唆された。

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

E. 結論

頸部内頸動脈のリモデリングは、頸動脈内膜剥離術(CEA)、ステント留置術(CAS)の治療リスクの予測に有用である可能性を示した。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukuda K, Iihara K, Maruyama D, Yamada N, Ishibashi-Ueda H:
Relationship between carotid artery remodeling and plaque vulnerability with T1-weighted magnetic resonance imaging. J Stroke Cerebrovasc Dis 23:1462-1470.
2. Maruyama D, Fukuda, K, Kataoka, H, Nishimura, K, Kawamura, Y, Iihara K:
Evaluation of Carotid Artery Outward Remodeling by T1-1 Weighted Magnetic Resonance Imaging in Carotid Endarterectomy and Stenting. J Vasc Surg 2015 (in press)

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の取得状況

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
-無症候性頸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： 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、内科治療群 535 例、外科治療群 185 例（頸動脈内膜剥離術[CEA] 93 例、ステント留置術[CAS] 92 例）であった。現在中間回収段階だが、外科群の合併症率は CEA 2%、CAS 1%、その後の経過観察で CEA 1 例、CAS 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る。

A. 研究目的

無症候性の頸動脈狭窄症が最近増加しており、その対応について適切なガイドラインを策定するため、この研究が計画された。研究では全国 39 施設の参加を得て、45 歳以上で、50%以上の頸動脈狭窄を持ち、全く無症状か、以前に脳虚血の既往があっても最近 6 ヶ月以上無症候な例を 838 例登録し、その後 2 年間の経過を登録した。現在、2 年間の観察期間が終了し、現在最終結果を集計中である。

B. 研究方法

全国 39 施設の参加のもと、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ことにした。登録期間は 2009 年 4 月 1 日 - 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。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。昨年 9 月末に登録後 2 年間の期間が全例終了しており、現在、各分担研究者にデータの集積、報告を依頼している。今回は第 3 回中間報告の結果を中心に報告する。

C. 研究結果

838 例の内訳は観察群 94 例、内科的治療群 535 例、外科治療群 185 例（CEA93 例、CAS92 例）であった。初回登録時には、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 歳であった。また男性が 70

～78%を占めた。登録時の Modified Rankin Scale 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が半分近くを占めた。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%)を占めた。また狭心症(5~15%)、ASO(12~15%)も見られた。平均狭窄度は観察群で63%、内科群で62%に対し、外科群で75%と高値を示した。超音波検査での低輝度の割合は観察群で20%、内科群で21%に対し、外科群で33%と高値を示した。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6ヶ月後65%、1年後62%、2年後50%が回収されている。それによると外科群ではCEAで合併症率2%、CASで合併症率1%、その後の経過観察で、CEA群に1例、CAS群に1例の発作があるのみであった。また観察群では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年間の間に3%程度の再発作(MorbidityとMortality)を認めた。現在その詳細について解析している。

D. 考察、E. 結論

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のその後の経過が欧米のデータに近いものになることが推定される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Katano H, Yamada K, Sakurai K, Takahashi S: Depiction of the vasa vasorum during carotid endarterectomy by intraoperative videoangiography. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23:2920-2927, 2014
- 2) Katano H, Mase M, Nishikawa Y, Yamada K: Surgical treatment for carotid stenosis with highly calcified plaques. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23:148-154, 2014
- 3) Katano H, Yamada K: Upregulation of ANGPTL4 messenger RNA and protein in severely calcified carotid plaque. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 23:933-947, 2014

2. 学会発表

省略

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

（循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策実用化研究事業））

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

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）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、主に治療の安全性に関する検討を行ない報告した。また、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頸動脈ステント留置術（CAS）についてアンケート調査を行なった。

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、本治療の実態を明らかにするシステムで得られた情報を解析し、脳卒中高リスク群に対する脳血管内治療する。治療環境や体制、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、頸動脈狭窄症に対するステント留置術では、頸動脈内膜剥離術と同様、術後に生じる過灌流現象が重篤な合併症につながり問題となることがある。そこで全国の JSNET 専門医を対象に、過灌流症候群（CHS）の予知とその対策、これまでの実績をアンケート調査した。

（倫理面への配慮）

患者の個人情報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（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、動脈瘤の大きさに大きく左右されており、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、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ことがその要因と考えられた。

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%、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。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 ($p<0.05$)、早期の治療時期($p<0.05$)、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。また虚血性合併症と死亡にはなかったが、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現象の予知と対策

154 施設、336 人 (35.3%) の JSNET 専門医が参加した。144 施設 (93.5%) が過灌流現象のリスク評価を目的に画像診断を行っており、うち 88.2%が SPECT (IMP 82.7%)、33.3%が MRA で、約 90%の施設で ACZ 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た。CHS 高危険群では CHS 発生率は全体 1.3%から 6.0%へ、頭蓋内出血 (ICH) は 0.75%から 3.1%に有意に増加した。Staged CAS/PTA は、36 施設 (25.9%) で 203 例/209CAS (高危険群の 16%) に行われ、CHS 発生率 3.2% (\leftarrow 6.5%)、ICH 1.6% (\leftarrow 3.3%) は、いずれも通常の CAS より低く、虚血性合併症は 4.2% (\leftarrow 3.2%) と少しの増加に留まっており、さらに検討の余地があると考えられた。

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、出血性合併症の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 年を越える連続データが全国規模で得られるためさらに貴重な知見がもたらされることが期待できる。

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目的で登録は進行中である。また、頸動脈ステント留置術に続く過灌流症候群の予知と対策に関しても重要な知見が得られた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakai N, Yoshimura S, Taki W, Hyodo A, Miyachi S, Nagai Y, Sakai C, Satow T, Terada T, Ezura M, Hyogo T, Matsubara S, Hayashi K, Fujinaka T, Ito Y, Kobayashi S, Komiyama M, Kuwayama N, Matsumaru Y, Matsumoto Y, Murayama Y, Nakahara I, Nemoto S, Satoh K, Sugiu K, Ishii A, Imamura H, and Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) Investigators: Recent Trends in Neuroendovascular Therapy in Japan: Analysis of a Nationwide Survey—Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) 1 and 2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54:1-8, 2014
- 2) Shigematsu T, Fujinaka T, Yoshimine T, Imamura H, Ishii A, Sakai C, Sakai N; JR-NET Investigators: Endovascular therapy for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms: JR-NET and JR-NET2 findings. *Stroke* 44:2735-42,

2013

- 3) Kondo R, Matsumoto Y, Endo H, Miyachi S, Ezura M, Sakai N: Endovascular Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations: Results of the Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) 1 and 2. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54:54-62, 2014
 - 4) Egashira Y, Yoshimura S, Sakai N, Enomoto Y: Real-world Experience of Carotid Artery Stenting in Japan: Analysis of 7,134 Cases from JR-NET1 and 2 Nationwide Retrospective Multi-center Registries. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54:32-39, 2014
 - 5) Kikuchi T, Ishii A, Nakahara I, Miyamoto S, Sakai N: Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy: Extracranial Steno-occlusive Diseases except for Internal Carotid Artery Stenosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54:40-45, 2014
 - 6) Izumi T, Imamura H, Sakai N, Miyachi S: Angioplasty and Stenting for Intracranial Stenosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 54:46-53, 2014
- ### 2. 学会発表
- 1) 坂井信幸、他：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）、2012.4.27、福岡
 - 2) 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

- 3) Sakai N, et al: Endovascular therapy for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms; JR-NET and JR-NET2 findings. WFITN2013 (key note lecture), 2013.11.12, Buenos Aires
- 4) 坂井信幸、他：日本国内の脳血管内治療の登録研究(NR-NET). 第39回日本脳卒中学会（日本脳神経血管内治療学会合同シンポジウム）、2014.3.14、大阪
- 5) Sakai N, et al Current status of endovascular therapy for intracranial atherosclerotic diseases. ICAD Summit/AAFITN2014, 2014.3.25, Danan(Vietnam)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Uehara T, Minematsu K	Guidelines for Management of patients with transient ischemic attack	Uchiyama S, Amarenco P, Minematsu K Wong KSL	TIA as Acute Cerebrovascular Syndrome. Front Neurol Neurosci	Karger	Basel	2014	103-114
尾原知行	一過性脳虚血発作の病態.		最新臨床脳卒中学(下)ー最新の診断と治療ー	日本臨床社	大阪	2014	270-273
豊田一則		豊田一則	脳梗塞診療読本	中外医学社	東京	2014	全

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tanaka K, Uehara T, Kimura K, Okada Y, Hasegawa Y, Tanahashi N, Suzuki A, Takagi S, Nakagawara J, Arii K, Nagahiro S, Ogasawara K, Nagao T, Uchiyama S, Matsumoto M, Iihara K, Toyoda K, Minematsu K; on behalf of the JapanTIA Research Group 2009-2011	Features of Patients with Transient Monocular Blindness: A Multicenter Retrospective Study in Japan	J Stroke Cerebrovasc Dis	23	e151-155	2014
Uehara T, Kimura K, Okada Y, Hasegawa Y, Tanahashi N, Suzuki A, Takagi S, Nakagawara J, Arii K, Nagahiro S, Ogasawara K, Nagao T, Uchiyama S, Matsumoto M, Iihara K, Minematsu K	Factors associated with onset-to-door time in patients with transient ischemic attack admitted to stroke centers	Stroke	45	611-613	2014
Fujinami J, Uehara T, Kimura K, Okada Y, Hasegawa Y, Tanahashi N, Suzuki A, Takagi S, Nakagawara J, Arii K, Nagahiro S, Ogasawara K, Nagao T, Uchiyama S, Matsumoto M, Iihara K, Minematsu K	Incidence and predictors of ischemic stroke events during hospitalization in patients with transient ischemic attack	Cerebrovasc Dis	37	330-335	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki R, Uehara T, Ohara T, Kawabata T, Yasui K, Hasegawa Y, Minematsu K	A questionnaire survey of general practitioners in Japan in relation to management of transient ischemic attack	Int J Stroke	9	E16-17	2014
Sato S, Uehara T, Ohara T, Toyoda K, Minematsu K.	Factors associated with unfavorable outcome in minor ischemic stroke.	Neurology	83	174-181	2014
峰松一夫	NINDS rt-PA stroke study	Clinical Neuroscience	32	364-365	2014
上原敏志、峰松一夫	わが国における stroke unit の有効性	総合リハビリテーション	42	205-210	2014
峰松一夫	急性期脳梗塞における抗血栓療法(overview)	脳卒中	36	129-130	2014
早川幹人、峰松一夫	脳梗塞急性期の治療戦略	日本臨牀	72	1264-1269	2014
峰松一夫	脳梗塞・TIA	日本臨牀増刊号 最新臨牀脳卒中学(上) 最新の診断と治療	72	364-369	2014
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		in press	2015
Feigin V, Krishnamurthi R, Bhattacharjee R, ... Kokubo Y, ... Moran, A et al	A New Strategy to Reduce Global Burden of Stroke.	Stroke.		in press	2015
Tatsumi Y, Watanabe M, Nakai M, Kokubo Y, ... Miyamoto Y, et al	Changes in Waist Circumference and the Incidence of Type 2 Diabetes in Community-Dwelling Men and Women: The Suita Study.	J Epidemiol		in press	2015
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.	J Stroke Cerebrovasc Dis		in press	2015

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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.	Nutr Res	35	14-22	2015
Parmar P, Krishnamurthi R, Ikram MA, Hofman A, Mirza SS, Varakin Y, Kravchenko M, Kokubo Y, et al	The Stroke Riskometer(TM) App: Validation of a data collection tool and stroke risk predictor.	Int J Stroke.	10	231-244	2015
Kosaka T, Kokubo Y, Ono T, Sekine S, Kida M, Kikui M, Yamamoto M, Watanabe M, Amano A, Maeda Y, Miyamoto Y.	Salivary inflammatory cytokines may be novel markers of carotid atherosclerosis in a Japanese general population: The Suita study.	Atherosclerosis.	237	123-128	2014
Eshak ES, Iso H, Yamagishi K, Kokubo Y, Saito I, Yatsuya H, Sawada N, Inoue M, Tsugane S.	Rice consumption is not associated with risk of cardiovascular disease morbidity or mortality in Japanese men and women: a large population-based, prospective cohort study.	Am J Clin Nutr.	100	199-207	2014
Sakamoto Y, Kokubo Y, Toyoda K, Watanabe M, Tanigawa T, Miyamoto Y.	Sleep-disordered breathing is associated with elevated human atrial natriuretic peptide levels in a Japanese urban population: The Suita study.	Int J Cardiol.	173	334-335	2014
Tsukinoki R, Okamura T, Watanabe M, Kokubo Y, Higashiyama A, Nishimura K, Takegami M, Murakami Y, Okayama A, Miyamoto Y	Blood pressure, low-density lipoprotein cholesterol, and the incidence of coronary artery disease and ischemic stroke in a Japanese urban cohort: The Suita Study.	Am J Hypertens	27	1362-1369	2014
Nishimura K, Okamura T, Watanabe M, Nakai M, Takegami M, Higashiyama A, Kokubo Y, Okayama A, Miyamoto Y	Predicting Coronary Heart Disease Using Risk Factor Categories for a Japanese Urban Population, and Comparison with the Framingham Risk Score: Suita Study.	J Atheroscler Thromb.	21	784-789	2014
Kosaka T, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kikui M, Nokubi T, Maeda Y, Kokubo Y, Watanabe M, Miyamoto Y	The effect of periodontal status and occlusal support on masticatory performance: the Suita study.	J Clin Periodontol.	41	497-503	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Iwashima Y, Kokubo Y, Ono T, Yoshimuta Y, Kida M, Kousaka T, Maeda Y, Kawano Y, Miyamoto Y	Additive interaction of oral health disorders on risk of hypertension in a Japanese urban population: The Suita Study.	Am J Hypertens	27	710-719	2014
Eshak ES, Iso H, Yamagishi K, Kokubo Y, Saito I, Yatsuya H, Sawada N, Inoue M, Tsugane S; for the JPHC Study Group.	Modification of the Excess Risk of Coronary Heart Disease due to Smoking by Seafood/Fish Intake.	Am J Epidemiol.	179	1173-1181	2104
Kokubo Y.	Prevention of Hypertension and Cardiovascular Diseases: A Comparison of Lifestyle Factors in Westerners and East Asians.	Hypertension.	63	655-660	2014
Toyoda K, Arihiro S, Todo K, et al	Trends in oral anticoagulant choice for acute stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in Japan: the SAMURAI-NVAF Study.	Int J Stroke	10	[Epub ahead of print]	2015
Toyoda K	Is anticoagulant therapy unnecessary for lower-risk Japanese patients with atrial fibrillation? : Lessons from the SAMURAI-NVAF and BAT Studies.	Circ J	79	307-309	2015
Kobayashi J, Ohara T, ... Toyoda K(最終著者).	Ultra-early intravenous thrombolytic therapy for recurrent ischemic stroke after transient ischemic attack.	Neurology and Clinical Neuroscience	2	84-86	2014
Kobayashi J, Ohara T, ... Toyoda K(最終著者).	Etiological mechanisms of isolated pontine infarcts based on arterial territory involvement.	J Neurol Sci	339	113-117	2014
Toyoda K, Ninomiya T	Stroke and cerebrovascular diseases in patients with chronic kidney disease.	Lancet Neurol	13	823-833	2014
Amano T, Yokota C, Sakamoto Y, Shigehatake Y, Inoue Y, Ishigami A, Hagihara T, Miyashita F, Toyoda K, et al.	Stroke Education program of Act FAST for Junior High School students and their parents	J Stroke Cerebrovasc Dis	23	1040-1045	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Toyoda K, Yasaka M, Uchiyama S, et al	CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores as bleeding risk indices for patients with atrial fibrillation: the Bleeding with Antithrombotic Therapy (BAT) Study.	Hypertens Res	37	463-466	2014
Sakamoto Y, Sato S, ...Toyoda K (最終著者)	Factors associated with proximal carotid axis occlusion in patients with acute stroke and atrial fibrillation	J Stroke Cerebrovasc Dis	23	799-804	2014
Tanaka T, Dojjiri R, Saito K, Kajimoto K, Ihara M, Yamagami H, Miyashita K, Nagatsuka K	Validation of ultrasound parameters to assess collateral flow via ophthalmic artery in internal carotid artery occlusion	J Stroke Cerebrovasc Dis	23	1177-1182	2014
Kawano T, Kajimoto K, Higashi M, Minatoya K, Toyoda K, Nagatsuka K	Aortic transgraft hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator therapy in patients with acute ischemic stroke	J Stroke Cerebrovasc Dis	23	2145-2150	2014
Maruyama D, Fukuda K, Kataoka H, Nishimura K, Kawamura Y, Iihara K	Evaluation of Carotid Artery Outward Remodeling by T1-1 Weighted Magnetic Resonance Imaging in Carotid Endarterectomy and Stenting.	J Vasc Surg		in press	2015
Fukuda K, Iihara K, Maruyama D, Yamada N, Ishibashi-Ueda H	Relationship between carotid artery remodeling and plaque vulnerability with T1-weighted magnetic resonance imaging.	J Stroke Cerebrovasc Dis	23	1462-1470	2014
Katano H, Yamada K	Comparison of internal shunts during carotid endarterectomy under routine shunting policy	Neurol Med Chir	54	1063-1081	2014
Katano H, Yamada K, Sakurai K, Takahashi S	Depiction of the vasa vasorum during carotid endarterectomy by intraoperative videoangiography	J Stroke Cerebrovasc Dis	23	2920-2927	2014
Katano H, Mase M, Nishikawa Y, Yamada K	Surgical treatment for carotid stenosis with highly calcified plaques	J Stroke Cerebrovasc Dis	23	148-154	2014
Katano H, Yamada K	Upregulation of AN GPTL4 messenger RNA and protein in severely calcified carotid plaques.	J Stroke Cerebrovasc Dis	23	933-947	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
片野広之, 間瀬光人, 西川祐介, 山田和雄	脳梗塞慢性期外科治療 (慢性期血行再建術)	脳神経外科	42	1063-1081	2014
Sakai N, et al	Recent Trends in Neuroendovascular Therapy in Japan: Analysis of a Nationwide Survey-Japanese Registry Of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) 1 and 2	Neurol Med Chir (Tokyo)	54	1-8	2014
Kondo R, et al	Endovascular Embolization of Cerebral Arteriovenous Malformations: Results of the Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy (JR-NET) 1 and 2	Neurol Med Chir (Tokyo)	54	54-62	2014
Egashira Y, et al	Real-world Experience of Carotid Artery Stenting in Japan: Analysis of 7,134 Cases from JR-NET1 and 2 Nationwide Retrospective Multi-center Registries.	Neurol Med Chir (Tokyo)	54	32-39	2014
Kikuchi T, et al	Japanese Registry of Neuroendovascular Therapy: Extracranial Steno-occlusive Diseases except for Internal Carotid Artery Stenosis.	Neurol Med Chir (Tokyo)	54	40-45	2014
Izumi T, et al	Angioplasty and Stenting for Intracranial Stenosis.	Neurol Med Chir (Tokyo)	54	46-53	2014

