

別添 4-6

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

脳卒中の急性期診療提供体制の変革に係る実
態把握及び有効性等の検証のための研究
研究分担者 (黒田 敏・富山大学・脳神経外科・教
授)

研究要旨

気象が脳卒中の発症に与える影響については未だに定説がないのが現状である。本研究では、気象の変化が脳出血の発症に与える効果について、富山県脳卒中悉皆データベースを用いて検討した。その結果、no ICH day, single ICH day, cluster ICH day で最高気温、最低気温、平均気温が階段状に低下することが世界で初めて判明した。われわれが 2014 年から構築している TOY STORE によって、富山県内の脳卒中のデータをほぼ悉皆的に収集していることが今回の成果の要因と考えられる。

A. 研究目的

気象が脳卒中の発症に与える影響については未だに定説がないのが現状である。本研究では、気象の変化が脳出血 (intracerebral hemorrhage; ICH) の発症に与える効果について、富山県脳卒中悉皆データベースを用いて検討した。

B. 研究方法

2016年4月1日から2019年3月31日の3年間の富山県脳卒中悉皆データベース (Toyama Stroke Registry; TOY STORE) を利用した。2019年6月時点での富山県の人口は104.5万人である。



研究期間における気象データは富山気象台から公

開されているものを利用した。毎日の最高気温、最低気温、平均気温、最高一最低気温、最高気圧、最低気圧、平均気圧、最高一最低気圧、前日との気温差、前日との気圧差および気圧差、湿度、最大風速、平均風速を検討心とした。

(倫理面への配慮)

研究担当医師は、患者から本研究への参加の同意を得る際に、同意文書を用いて口頭で患者あるいは代諾者に十分説明する。同意を得た場合には、同意文書に患者あるいは代諾者、説明を行なった研究担当医師が自筆による署名を行なう。患者本人が意識障害などのために判断能力がないと考えられる場合、利き手の麻痺などのために署名することが困難な場合、患者が未成年である場合、代諾者 (研究対象者の配偶者、成人の子、父母等の近親者) の同意と署名を要する。同意文書は、原本を医療機関が保管し、コピーを患者あるいは代諾者に渡す。

本研究では、匿名化されたデータの収集と分析を行なうが、個人情報との連結が可能である。そこで、本研究に携わる関係者は患者の個人情報の保護に最大限の努力を払う必要がある。データベースに蓄積された情報をデータベースから収集して分析する際には、カルテ ID を本研究用番号に、生年月日を年齢に置き換えることによって連結可能匿名化する。その際は、富山大学臨床・疫学研究等に関する倫理審査委員会が定めた「人を対象とした医学系研究における対応表管理規定」(平成 26 年 1 月 27 日承認) に準拠して、対応表を作成して適切に管理する。データベースの個人情報管理責任者は研究事務局および全体管理者である。また、研究結果を公表する際には、プライバシーの保護に十分に注意し、連結が不可能な匿名化を行なうことを義務付ける。

本研究は日常診療による観察研究であり、本研究に伴う対象者の健康被害は発生しないと考えられる。本研究は、各参加施設における倫理審査委員会で承認されている。

C. 研究結果

2016年4月1日から2019年3月31日の3年間に、8352例の脳卒中が富山県脳卒中悉皆データベース (Toyama Stroke Registry; TOY STORE) に登録された。そのうち、1691例 (20.2%) の脳出血を対象とした。年間発生頻度は、10万人あたり53.4例であった。

男性905例、女性786例、平均年齢72.7歳であった。発症場所 (自宅、介護所、屋外、職場、公共スペース)、発症前 modified Rankin scale (mRS)、出血部位 (大脳基底核、脳幹、小脳、皮質下)、合併症 (高血圧、糖尿病、脂質代謝異常症など) のデータを抽出した (Table 1)。

Table 1. Characteristics of the patients with ICH.

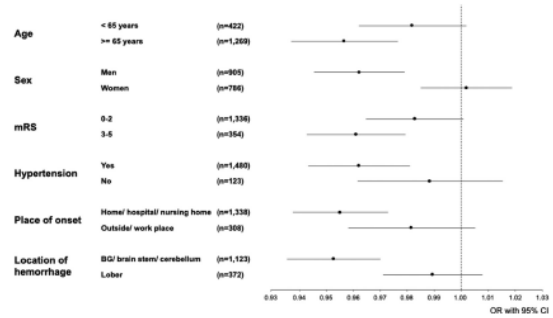
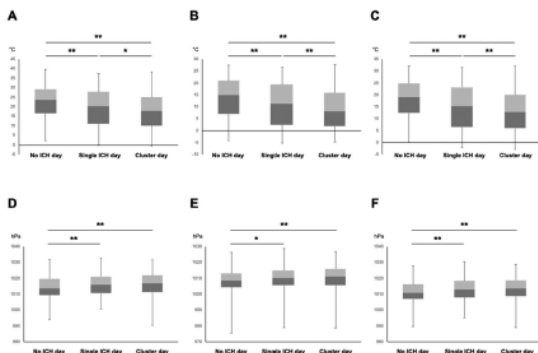
Number of patients	1,691
Age (mean ± SD)	72.7±13.2
Sex (male:female)	905 (53.5): 786 (46.5)
mRS before onset	
0	1,019 (60.2)
1	243 (14.4)
2	152 (9.0)
3	131 (7.7)
4	105 (6.2)
5	39 (2.3)
Unknown	2 (0.0)
Risk factors for stroke	
Hypertension	1,480 (87.5)
Diabetes	383 (22.6)
Hyperlipidemia	385 (22.8)
Place of onset	
Home/ hospital/ nursing home	1,338 (79.1)
Outside/ workplace	308 (18.2)
Unknown	45 (2.7)
Location of hemorrhage	
Basal ganglia/ brain stem/ cerebellum	1,123 (66.4)
Cerebral subcortex	372 (22.0)
Unknown	196 (11.6)

Values are presented as the number of patients (%).

ICH: intracerebral hemorrhage, mRS: modified Rankin Scale.

対象とした 1095 日のうち、250 日は脳出血発生なし (no ICH day)、361 日は 1 件の脳出血発生あり (single ICH day)、484 日は複数の脳出血発生あり (cluster ICH day)であった。春夏秋冬の季節ごとに検討すると、脳出血の発生は有意に夏で少なかった ($P < 0.01$)。

多変量解析の結果、最高気温、最低気温、平均気温は、有意に no ICH day > single ICH day > cluster ICH day という結果であった ($P < 0.0001$)。さらに、層別解析の結果、65 歳以上 (OR=0.96, $P < 0.0001$)、男性 (OR=0.96, $P < 0.0001$)、高血圧の既往 (OR=0.96, $P < 0.0001$)、発症前 mRS 3 以上 (OR=0.96, $P < 0.0001$)、自宅・病院・介護所での発症 (OR=0.96, $P < 0.0001$)、大脳基底核・脳幹・小脳での出血 (OR=0.95, $P < 0.0001$)では、より強く平均気温の影響を受けていた。



D. 考察

本研究では、ICH が発生した日を初めて single ICH day と cluster ICH day とに区別して統計解析を実施した。その結果、no ICH day, single ICH day, cluster ICH day で最高気温、最低気温、平均気温が階段状に低下することが世界で初めて判明した。われわれが 2014 年から構築している TOY STORE によって、富山県内の脳卒中のデータをほぼ悉皆的に収集していることが今回の成果の要因と考えられる。

過去の 11 研究のうち 6 研究では、外気温の低下と脳出血発症との間に因果関係があるとされているが、その発症メカニズムは未だ明らかではない。しかし、日本人を対象とした研究では、外気温の低下は血圧の上昇を招くことが判明している。低温に曝露されることで、交感神経系やレニン-アンジオテンシン系が活性化されることで血圧が上昇するのかもしれない。

今回、われわれは層別解析することで、初めて、高齢、男性、屋内、発症前の神経機能不良である症例が、それ以外の症例よりも外気温の影響を受けやすいことが判明した。

E. 結論

本研究によって、外気温の低下が脳出血の発症に影響を与えていることが判明した。

外気温の影響を受けやすい、①高齢者、②男性、③屋内、④発症前の神経機能不良である症例では、特に注意が必要である。

これらの知見は、脳出血の一次予防、二次予防を考える上で重要な情報を提供すると考えられる。

F. 健康危険情報

記載不要

G. 研究発表

1. 論文発表

- Uchino H, Kazumata K, Ito M, Nakayama N, Kuroda S, Houkin K: Crossed cerebellar diaschisis as an indicator of severe cerebral hyperperfusion after direct bypass for moyamoya disease. *Neurosurg Rev* 2021

- Feb;44(1):599–605. doi: 10.1007/s10143-020-01265-8. Epub 2020 Feb 19.
2. Kashiwazaki D, Yamamoto S, Akioka N, Hori E, Shibata T, Kuwayama N, Noguchi K, Kuroda S: Dilated microvessel with endothelial cell proliferation involves intraplaque hemorrhage in unstable carotid plaque. *Acta Neurochir (Wien)* 2021 Jun;163(6):1777–1785. doi: 10.1007/s00701-020-04595-0. Epub 2020 Sep 30.
 3. Saito H, Kashiwazaki D, Uchino H, Yamamoto S, Houkin K, Kuroda S: Specific clinical features and one-stage revascularization surgery for moyamoya disease with severe cerebral ischemia in the territory of posterior cerebral artery. *Acta Neurochir (Wien)* 2021 Feb;163(2):583–592. doi: 10.1007/s00701-020-04580-7. Epub 2020 Sep 14.
 4. Yamamoto S, Kashiwazaki D, Uchino H, Saito H, Hori E, Akioka N, Kuwayama N, Kuroda S: Ameliorative effects of combined revascularization surgery on abnormal collateral channels in moyamoya disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021 Apr;30(4):105624. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105624. Epub 2021 Jan 27.
 5. N Venketasubramanian, CS Anderson, H Ay, S Aybek, W Brinjikji, GR de Freitas, OH del Brutto, K Fassbender, M Fujimura, LB Goldstein, RL Haberl, GJ Hankey, W-D Heiss, IL Henriques, CS Kase, J-S Kim, M Koga, Y Kokubo, Kuroda S, K Lee, T-H Lee, D Liebeskind, GYH Lip, S Meairs, R Medvedev, MM Mehndiratta, JP Mohr, M Nagayama, L Pantoni, P Papanagiotou, G Parrilla, D Pastori, S Pendlebury, LC Pettigrew, PN Renjen, T Rundek, U Schminke, Y Shinohara, WK Tang, K Toyoda, K Wartenberg, M Wasay, M Hennerici: Stroke care during the COVID-19 pandemic – international expert panel review. *Cerebrovasc Dis* 2021;50(3):245–261. doi: 10.1159/000514155. Epub 2021 Mar 23.
 6. Kashiwazaki D, Tomita T, Shibata T, Yamamoto S, Hori E, Akioka N, Kuwayama N, Nakatsuji Y, Noguchi K, Kuroda S: Impact of perihematomal edema on infectious complications after spontaneous intracerebral hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2021 Jul;30(7):105827. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105827. Epub 2021 Apr 28.
 7. Mineharu Y, Takagi Y, Koizumi A, Morimoto T, Funaki T, Hishikawa T, Araki Y, Hasegawa H, Takahashi JC, Kuroda S, Houkin K, Miyamoto S: Genetic and nongenetic factors for contralateral progression of unilateral moyamoya disease: the first report from the SUPRA Japan Study Group. *J Neurosurg.* 2021 Sep 10:1–10. doi: 10.3171/2021.3.JNS203913. Online ahead of print.
 8. Shiro T, Yamamoto S, Hamada S, Maruyama K, Uchino H, Saito H, Hori E, Kashiwazaki D, Akioka N, Noguchi K, Kuroda S: Negative remodeling of carotid canal during spontaneous disease progression in moyamoya disease. *World Neurosurgery* 2022 Feb 2 Online ahead of print.
 9. Fujimura M, Tominaga T, Kuroda S, Takahashi JC, Endo H, Ogasawara K, Miyamoto S. 2021 Japanese Guidelines for the Management of Moyamoya Disease: Guidelines from the Research Committee on Moyamoya Disease and Japan Stroke Society, *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2022 Feb 22 Online ahead of print.
 10. Maruyama K, Kashiwazaki D, Shiro T, Hori E, Akioka N, Okuno N, Kuroda S: Repeated recurrent intracerebral hemorrhage may be involved in cerebral amyloid angiopathy-related inflammation - An autopsy case. *Neuropathology* 2022 March 9, 1–6. Online ahead of print.
 11. Hori S, Nagai S, Tsumura K, Kuroda S: Mutism due to a massive hematoma after re-bleeding of an aneurysmal subarachnoid hemorrhage in the territory of the distal anterior cerebral artery. *Surg Neurol Int* 2022 Mar 4; 13:79 doi: 10.25259/SNI_121_2022. eCollection 2022. PMID: 35399898
 12. Miyamoto S, Ogasawara K, Kuroda S, Itabashi R, Toyoda K, Itoh Y, Iguchi Y, Shiokawa Y, Takagi Y, Ohtsuki T, Kinouchi H, Okada Y, Takahashi JC, Nakase H, Kakuda W, the Committee for Stroke Guideline, the Japan Stroke Society: Japan Stroke Society Guideline 2021 for The Treatment of Stroke. *Int J Stroke* 2022 April 20 Online ahead of print
 13. Yoshimoto T, Yamagami, H Sakai N, Toyoda K, Hashimoto Y, Hirano T, Iwama T, Goto R, Kimura K, Kuroda S, Matsumaru Y, Miyamoto S, Ogasawara K, Okada Y, Shiokawa Y, Takagi Y, Tominaga T, Uno M, Yoshimura S, Ohara N, Imamura H, Sakai, C: Impact of COVID-19 on the volume of acute stroke admissions: a

- nationwide survey in Japan. *Neurol Med Chir (Tokyo)* (*in press*)
14. Kamisaka K, Yamamoto S, Shiro T, Hori E, Kashiwazaki D, Akioka N, Kuroda S: Pediatric moyamoya disease associated with ipsilateral internal carotid artery agenesis - Illustrative case. *J Neurosurg Case Lessons* (*in press*)
 15. Kuroda S, Fujimura M, Takahashi J, Kataoka H, Ogasawara K, Iwama T, Tominaga T, Miyamoto S, The Research Committee on Moyamoya Disease (Spontaneous Occlusion of Circle of Willis) of the Ministry of Health, Labor, and Welfare I, Japan: Diagnostic criteria for moyamoya disease - 2021 Revised version. *Neurol Med Chir (Tokyo)* (*in press*)
 16. Kashiwazaki D, Kuroda S: Thin calcification (< 2 mm) can highly predict intraplaque hemorrhage in carotid plaque - the clinical significance of calcification type. *Acta*

Neurochir (Wien) 2022 Apr 12. doi: 10.1007/s00701-022-05205-x. Online ahead of print. PMID: 35415806

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし