

平成 30 年 5 月 26 日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19230

研究課題名(和文) Microbleedsを用いた細動脈硬化症による脳卒中発症の病態解明

研究課題名(英文) The association between cerebral microbleeds and cardio-ankle vascular index

研究代表者

山梨 啓友 (YAMANASHI, Hirotomo)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・助教

研究者番号：60709864

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：動脈硬化は、大中血管における粥状硬化症と細動脈において硝子様肥厚を来す細動脈硬化症があるが、生体で評価することは難しい。本研究の目的は、頭部MRI微小出血病変(CMB)の有無と血圧脈波検査(CAVI)の関連性を検討することである。本研究の対象者は、頭部単純MRIを撮影した成人定期通院患者とした。通院時に基礎疾患、薬剤情報等を取得して、血圧脈波検査を行なった。対象者97名(うちCMBは19名)を解析したが、脳の小血管病変の指標であるCMBと粥状硬化症のマーカーであるCAVIとの関連は認めなかった。今後脳卒中の予防を検討する際は、CMBを指標として用いることが妥当であると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Atherosclerosis is classified as the two types; arteriosclerosis which is a thickness of medium or large arteries, and arteriolosclerosis which is hardening of small arteries. In vivo, it is difficult to differentiate these two. The aim of this study is to investigate the association between cerebral microbleeds (CMB) and cardio-ankle vascular index (CAVI). The participants were enrolled from the adult out-patients in the secondary hospital who were undertaken the brain plain MRI without dementia or past history of stroke. We obtained the written informed consent and collected the medical history, and evaluated CAVI value. Out of 97 participants, 19 had any CMB. In the logistic analysis, there was no association between CMB and CAVI after adjustments for classical cardiovascular risk factors. We concluded that not CAVI, but CMB is a beneficial indicator to assess the arteriolosclerosis in the brain.

研究分野：総合診療学

キーワード：脳卒中 細動脈硬化症 Cerebral microbleeds

1. 研究開始当初の背景

我が国は、世界有数の脳卒中高罹患率国であったが(VL Feigin, Lancet Neurol 2009; Y Morikawa, Stroke 2000)、過去60年の公衆衛生学的な予防戦略は成功を収め、出血性脳卒中を中心に罹患率低下に結びついた(J Hata, Circulation 2013; H Imano, Stroke 2009)。この予防戦略でもっとも有効であったとされるのは高血圧症の予防と治療であった(M Kubo, Circulation 2008; M Kubo, Stroke 2003)。しかしながら、脳卒中発症症例における高血圧症頻度が減少し、治療者割合が増えた点を論拠としており、コホート効果や時代による影響を否定出来ない。さらに、高血圧症以外の様々なリスク因子がどの程度罹患率減少に影響したかは不明である。つまり、リスク因子の予防が動脈硬化の病態に対してどう影響したのかは実証されていない。超高齢社会日本において、脳卒中は寝たきりや要介護状態の主因であることから、更なる予防戦略が必要であり、リスク因子と脳卒中発症との間に、どのような病態が介在するのかを解明することは重要な課題である。東南アジア諸国においては、日本と同様に高齢化に伴い脳卒中罹患率が增大することが予測されるため、我が国の知見は、国際社会の疾病対策上に国際貢献に資する。

我が国の動脈硬化に関する大規模コホート研究において、高血圧症は心筋梗塞、脳卒中(脳梗塞、出血性脳卒中)の寄与危険度として、共通して最も高かったが、高血糖、脂質異常症、肥満については心筋梗塞、脳梗塞においてのみ関連が見られた(Noda, Hypertension Research 2009)。このことから、先に述べた我が国の脳卒中罹患率の変化を考える上では、リスク因子としての高血圧症やメタボリック症候群の影響は脳卒中の中でも脳梗塞と出血性脳卒中では異なっていることを意味する。

動脈硬化は病理学的に、大中血管の動脈硬化(粥状硬化症、メンケベルグ型中膜石灰化硬化)、小血管の動脈硬化(細動脈硬化症)に分けられる。動脈硬化の定義には混乱があるが、弾性線維や筋層での内膜肥厚が起こる大中血管における粥状硬化症と細動脈において硝子様肥厚を来す細動脈硬化症とでは、その病態は異なっている。従って、リスク因子が動脈硬化の病態にどの程度影響しているかについては、脳卒中をより細かく出血性脳卒中と脳梗塞の病型に分けて評価すべきである。

しかしながら、生体でこれらの病態を正確に区別し、程度を評価することは極めて難しく、これまで脳卒中の病態としては粥状硬化症のみを様々な指標を用いて評価してきた。頸動脈エコーの内膜中膜複合体厚(Carotid Intima-Media Thickness; CIMT)は、解剖学的な粥状硬化症所見と関連し、有効な指標として大規模研究が行われてきた(Pignoli, Circulation 1986; MW Lorenz, Circulation 2007; DH O'Leary, NEJM 1999)。また、血圧脈波検査であるCardio-Ankle Vascular Index (CAVI)は、弾性線維の硬化が進んだ粥状硬化症のマーカーであり、長崎大学動脈硬化研究でCIMTとの正の相関を認めた(Shirai, J Atheroscler Thromb 2011; K Kadota, Circ J 2008)。一方で、出血性脳卒中の病態は小血管の破綻による出血であり、細動脈硬化症が重要性の高い病態と推定されるが、これらを関連づけた研究は困難であった。

近年日本では、心房細動治療に伴う抗凝固薬治療は標準治療となっており、副作用として出血性脳卒中を来す症例が欧米に比べ日本では多いと報告されている(S Suzuki, Circ J 2007)。国内で主な治療対象となる高齢者では、若年者や壮年者に比べて、抗凝固薬の副作用である出血性イベントが起きやすい(M Torn, Arch Intern

Med 2005). このため、今後我が国では、臨床的に出血性脳卒中のリスク評価を行なうことが求められ、細動脈硬化の病態解明は重要な課題である。

こうした中、Fazekas らが頭部 MRI T2* 画像で低輝度となる斑状の小病変を指摘し、病理学的に微小出血 (Cerebral microbleeds) 後のヘモジデリン沈着であることを証明した (Fazekas, AJNR 1999). その後、この Cerebral microbleeds は脳出血、ラクナ梗塞との関連性が高いことが示され、日本の健常者コホート研究では 3.6 年後の脳出血イベント発症の相対危険度が 50.2 と著しくハイリスクであることが判明した (Charidimou, Stroke 2013; Bokura, Stroke 2011; Wardlaw, Stroke 2011). 深部白質、基底核病変などの Cerebral microbleeds の所見は高血圧性脳血管症と関連しており、病理学的に脳の小血管病変の指標となりうることから、将来の脳出血の危険性を予測する上で大きな臨床的意義を有している (Greenberg, Lancet Neurology 2009).

2. 研究の目的

本研究の目的は、長崎県五島市の住民のなかで、地域基幹病院を利用した患者から抽出された頭部単純 MRI を撮影した脳卒中疑い成人患者を対象に、粥状硬化症、細動脈硬化症の 2 つ病態をそれぞれ血圧脈波検査と頭部 MRI 微小出血病変 (Cerebral microbleeds) の有無によって評価し、関連性を明らかにすることである。

3. 研究の方法

本研究の対象者は、2013 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日までの 3 年間に長崎県五島中央病院において頭部単純 MR T2* 強調画像を撮影した成人患者で定期通院する医療関連施設があるものを選定した。研究に関する説明及び研究協力の依頼を行っ

て同意を取得した。脳卒中既往者、認知症患者は除外した。

通院時に身体計測情報 (身長、体重)、基礎疾患、薬剤情報 (高血圧症、糖尿病、脂質異常症、抗血小板薬・抗凝固薬) 喫煙・飲酒歴情報を取得して、VaSera VS-1500AN (Fukuda Denshi) を用いて血圧脈波検査を行なった。血圧脈波検査は、上下肢血圧用カフと心音計を装着し、短時間で非侵襲的に得られる動脈硬化指標である CAVI 値を用いた。MRI 画像データは全てデジタル画像として放射線科医が Cerebral microbleeds の所見を他の臨床データとは独立して読影した。Cerebral microbleeds は先行研究 (SM Greenberg, Lancet Neurol 2009) の定義に則り、MRI T2* 画像で低輝度となる斑状病変で、5mm までの病変とした。

Cerebral microbleeds と CAVI 値の関連について、ロジスティック回帰モデルを用いて解析を行った。有意水準は 5% とした。

4. 研究成果

138 名をリクルートし、欠損データを除いた 97 名を解析対象者とした。対象者の平均年齢は 74.4 歳、男性は 50.5% であった。対象者の 27.8% は、抗凝固薬・抗血小板薬を内服しており、45.0% で高血圧、29.9% で糖尿病、72.2% で脂質異常症、10.3% で心房細動を持っていた。CAVI 値の平均は 9.1 であった。Cerebral microbleeds は 19 名で認められた。Cerebral microbleeds の保有者のうち、保有数は 1 個が 9 名であり、最大の保有数は 8 個であった。

表 1 対象者の特性

変数	
年齢, 年	74.4 ± 7.3
男性	49 (50.5)
身長, cm	155.7 ± 8.6

体重, kg	61.7 ± 13.0
ボディマスインデックス, kg/m ²	25.4 ± 4.6
抗血小板/抗凝固薬内服	27 (27.8)
非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬†	13 (13.4)
ワルファリン	3 (3.1)
抗血小板薬	15 (15.5)
高血圧症	79 (45.0)
糖尿病	29 (29.9)
脂質異常症	70 (72.2)
心房細動	10 (10.3)
推定糸球体濾過量, mL/min/1.73m ²	65.4 ± 16.7
喫煙	
非喫煙	48 (49.5)
過去喫煙	41 (42.3)
喫煙	8 (8.3)
飲酒	31 (32.0)
CAVI	9.1 ± 1.5

平均 ± 標準偏差 ないし n (%).

†非ビタミンK拮抗経口抗凝固薬:
ダビガトラン、リバロキサバン、
アピキサバン、エドキサバン

Cerebral microbleeds と CAVI との関連性についてオッズ比を用いた解析を行った。結果として、オッズ比 1.10 (95%信頼区間 0.79, 1.53, P=0.567) であった。年齢、性別で調整後のオッズ比は 1.06 (0.73, 1.54, P=0.774) であった。さらに、身長、体重、抗凝固薬・抗血小板薬の内服、高血圧症、糖尿病、脂質異常症、心房細動、推定糸球

体濾過量、喫煙、飲酒で調整後のオッズ比は 1.04 (0.68, 1.59, P=0.842) であった。

本研究では、脳の小血管病変の指標である Cerebral microbleeds と弾性線維の硬化が進んだ粥状硬化症のマーカーである CAVI との関連は認めなかった。この結果は、動脈粥状硬化症の古典的リスク因子である高血圧症、糖尿病、脂質異常症、腎機能、喫煙、飲酒等を調整後でも有意ではなかった。Cerebral microbleeds は脳卒中の中で、特に出血性脳卒中の発症リスクを予測する因子である(Bokura, Stroke2011)。今回の結果からは、動脈粥状硬化症のリスク因子コントロールが必ずしも脳小血管病変の予防戦略として十分ではない可能性が示唆された。Cerebral microbleeds 有所見者での出血性脳卒中の予防的な介入はまだ確定されていないが、今後疾病の予防が行われる可能性がある。その際は、CIMT や CAVI などの動脈粥状硬化症の指標ではなく、Cerebral microbleeds を指標として用いることが妥当であると考えられる。今後は、頭部 MRI の動脈粥状硬化症の古典的リスク因子以外の脳の小血管病変をターゲットにした指標の開発が有効であることが示唆された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 0 件)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：

国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6．研究組織

(1)研究代表者

山梨 啓友 (YAMANASHI, Hirotomo)
長崎大学・医歯薬学総合研究科(医学系)・
助教
研究者番号：60709864

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし