

平成21年4月18日現在

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2008

課題番号：18390256

研究課題名（和文） 無症候性脳梗塞・白質病変に関するガイドラインの検証研究

研究課題名（英文） Verification study for silent brain infarction and white matter lesion.

研究代表者

小林 祥泰 (KOBAYASI SYOUTAI)

島根大学・医学部・病院長

研究者番号：00118811

研究成果の概要：

脳ドックガイドライン 2003 では無症候性脳梗塞と白質病変の鑑別については明記されていなかったため、白質病変を脳梗塞と診断する施設が多く、無症候性脳血管障害の画像診断基準の再検討が急務であった。今回、脳ドックの現状調査を行った結果、推奨されている T1,T2,FLAIR の3種を併用した MRI 撮像法を実施していない施設が 40% 近くあり、FLAIR 画像の撮像条件にもばらつきが見られた。以上の結果を踏まえて、画像診断精度向上のため複数の放射線専門医による画像診断実験を行い無症候性脳梗塞と白質病変を鑑別する上で最も有効な撮像法の組合せが T1,T2,FLAIR であることを科学的に証明し、Am J Neuroradiol に掲載された。これに基づいて MRI 標準画像を含めて画像診断基準を作成し、脳ドックガイドライン 2008 に採用された。これにより初めて本邦での脳ドックにおける大規模追跡調査研究が可能になったといえる。また頸部エコーや認知機能検査の実施率も低かったので、頸部エコーの標準検査法、認知機能の標準検査法を現場での実用性、脳ドックでの有用性を考慮して具体的に示した脳ドックガイドライン 2008 に準拠した脳ドック標準データベースをファイルメーカーで作成し、さらに MRI 画像の viewer、報告書作成を含めた安価な完全電子化脳ドック説明システムを試作した。最終的にこの脳ドック標準データベースを複数施設で無症候性脳梗塞例を合計 247 名実際に入力して貰い操作性を検証した。連結可能匿名化したこれらの無症候性脳梗塞例の MRI の3種画像を提出して貰い放射線専門医の判定と各施設担当医判定を比較検討し、今回作成した大脳白質病変の評価基準の検証研究も行いその有用性を確認した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	8,000,000	2,400,000	10,400,000
2007年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
2008年度	3,800,000	1,140,000	4,940,000
年度			
年度			
総計	15,600,000	4,680,000	20,280,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：①医療・福祉 ②脳神経疾患 ③臨床 ④老化

1. 研究開始当初の背景

脳ドックの主な目的は脳卒中の予防であり、無症候性脳梗塞や未破裂脳動脈瘤の発見ならびに予防的治療に効果を上げていることは事実である。しかし、脳ドック学会が実施した 565 施設へのアンケートでも回答率は 42%と低く、無症候性脳梗塞の頻度も 0-73% 平均 15%とばらつきが大きかった。また撮像法も不明であり、虚血性病変では診断精度の向上が必須であることが判明した。1998 年に報告された無症候性脳血管障害の診断基準でも無症候性脳梗塞よりも頻度の高い白質高信号の分類は明確にされていない。脳ドックが本当に脳卒中予防に貢献するためには、同一の診断基準に基づいた脳ドックデータベースにより科学的証拠を蓄積し、2003 年に改訂した脳ドックガイドラインを検証することにより、日本人データに基づく evidence based medicine (EBM) まで育てていく必要性が痛感された。

2. 研究の目的

[1]MRI 上の無症候性脳血管障害の画像診断基準を多施設共同で検証することにより明確化する。[2]さらにこれらの危険因子等の検査項目、高次機能、潜在性精神症状も含めて標準化したパソコンベースのデータベースを開発する。[3]脳ドック学会加盟の協力施設における実態調査を通じて、脳ドック学会ガイドライン 2003 を検証すると共に、無症候性脳血管障害診断に関するエビデンスの作成も行う。

以上より、出来る限り日本のエビデンスに基づいた脳ドック学会ガイドライン 2008 作成に貢献する。

3. 研究の方法

[1]標準データベース作成については参加脳ドック施設へのアンケート調査により、脳ドックガイドラインとの整合性を検討し、必須項目を選定する。次に危険因子などの評価法を比較し、国際標準等を考慮した上で最も妥当な評価法、記載法を採用する。

[2]頭部 MRI 検査のうち、汎用されている FLAIR 法では無症候性白質病変を梗塞巣と誤診する危険が高いことが分担研究者の佐々木により指摘されているので、まずその適切な撮像条件を機種、磁場強度の違いも含めて検討する。さらに MRI 撮像法の違いによる画像の特徴を抽出し診断目的にあった撮像法、撮像条件を可能な限り標準化する。この研究は一部日本各磁気共鳴学会と共同で行う。

4. 研究成果

[1]脳ドック実態調査結果

脳ドック学会委員で、ある程度以上の例数を検査している脳ドック 193 施設の回答を得て実態調査を行った。脳ドックガイドラインで推奨している T1、T2 及び FLAIR 又は Proton の 3 種の撮像法を採用している施設が 64% に過ぎず T1 を省く傾向が見られた。スライス厚も 5mm は 3 割程度であった。頸動脈エコー実施率は 62%であった。高次脳機能検査は 55%であった。標準報告書も 67%、脳ドックガイドラインを熟知して使用している頻度は 45%と低かった。

[2]画像診断実験研究

本実験によって無症候性脳梗塞と無症候性白質病変を鑑別する上で最も有効な撮像法の組合せ(T1,T2,FLAIR)が明らかとなった。(Sasaki: Neuroradiology 2008; 50:753-758) それによって脳ドックガイドライン改定の際の科学的根拠となった。これに基づいて MRI 画像診断の標準化を行い、標準画像を含めて各施設に配布できる画像診断基準を作成した。この内容は平成 20 年 6 月に発表した「脳ドックガイドライン 2008」に採用された。

[3]脳ドック標準データベース試作版完成

標準データベース作成にむけて実績のある施設において各施設データベース等の内容調査を行った。36 施設から回答を得て最低限必要な項目の洗い出しとオプション項目の検討を行い、標準項目の設定を行った。すでに実績のある島根難病研究所データベースを基に脳ドックガイドライン 2008 に準拠したコンパクトで使いやすいものが完成した。世界初の標準化データベースであり研究終了後は脳ドック学会のホームページ経由でダウンロード出来るようにして普及を図る予定である。

[4]脳ドック電子化説明システム構築

島根難病研究所脳ドックに、モデルとなる脳ドックデータ蓄積用サーバーと MRI 機器を LAN で結んだ電子化脳ドック結果説明システムを試作し設置した。画像を含めた各種検査結果取り込み、正常画像対比が容易に出来るところようになり、所見入力、報告書作成までのすべてが電子化された。脳ドック標準データベースを組み込んで実際に運用を開始した。このシステムは比較的安価であり標準データベースを使う脳ドックへの普及が期待される。

[5]無症候性大脳白質病変の評価基準（ガイドライン 2008）の検証研究
脳ドックデータベースアンケート研究協力施設の中で 21 施設から 247 例の無症候性脳梗塞と診断された MRI 画像 (T1, T2, FLAIR) についてガイドライン 2008 に沿った白質病変の評価を行った上で、DICOM III フォーマットで提出して貰い、佐々木研究分担者（放射線科）が一括読影し、今回作成した白質病変評価の妥当性について検討した。その結果、施設担当者の評価と佐々木評価の順位相関係数は側脳室周囲高信号域 (PVH) で 0.72、白質病変 (DWMH) で 0.78 と比較的良好な相関を示した ($p < 0.00001$)。しかし、一致率を示す κ 値は PVH で 0.40、DWMH で 0.46 と低値であった。しかし、grade 0-1 と grade 2-4 の識別の κ は PVH 0.66、DWMH 0.69、grade 0-2 と grade 3-4 の識別の κ は PVH 0.69、DWMH 0.58 と良好となり、Fazekas 分類のように大まかに分類した方が一致率の向上が見られた。実際の統計でも PVH でも 0-2 度と 3-4 度を比較して有意差が出ているものが大半であり、この分類でも統計結果に問題はないが、細かく分ける必要性は乏しいことが示されたといえる。撮像法を明確に規定し、標準画像を配布した効果は一応確認されたが、次のガイドラインでは grading を Fazekas 分類に合わせて国際標準にしていくことの必要性も示されたと考えられる。
今後、読影訓練も含めたレベル向上対策が必要であるが、以前には白質病変の評価が統一されておらず、比較も困難であったことを考えると格段の進歩で、施設間だけでなく国際比較も可能なレベルに近づいたといえる。

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 20 件)

- ① Furukado S, Sakaguchi M, Yamagami H, Yagita Y, Hoshi T, Abe Y, Hougaku H, Hori M, Sakoda S, Kitagawa K: Cyclo-Oxygenase-2 -765G > C Promoter Variants Are Associated with Lower Carotid Plaque Echogenicity in Japanese. *Cerebrovasc Dis.* 2009;27:91-98.
- ② 小林祥泰: わが国における脳血管障害の変遷と現状. *内科* 101:821-826, 2008
- ③ 小林祥泰: 脳卒中治療ガイドライン 2004. 診断と治療 96:1890-1901, 2008
- ④ 小林祥泰: わが国における脳卒中治療の現状. *救急医学* 32:1503-1506, 2008
- ⑤ 小林祥泰: 脳卒中データバンク. *医学の歩み* 223:28-34, 2008
- ⑥ 小林祥泰: 臨床像からみた高齢者脳血管障害の特徴. *Geriatric Medicine* 46: 1145-1150, 2008

⑦ 小林祥泰: 脳梗塞治療の進歩と問題点. *神経治療学* 25:647-653, 2008

⑧ 小林祥泰: 我が国における脳血管疾患の現状と予防.

人間ドック学会誌 23:805-821, 2008

⑨ Sasaki M, Hirai T, Taoka T, Higano S, Wakabayashi C, Matsusue E, Ida M:

Discriminating between silent cerebral infarction and deep white matter hyperintensity using combinations of 3 types of magnetic resonance imaging: a multicenter observer-performance study. *Neuroradiology* 2008; 50:753-758

⑩ 高橋若生: 痴呆の治療の進歩 2007 年. *神経治療* 2008, 25: 383-387.

⑪ 安田高志, 高橋若生, 瀧澤俊也, 藤邑尚史, 高木繁治: シネモード MRI により大動脈弓部の可動性血栓を検出した脳塞栓症の 1 例. *脳卒中* 2008 30: 583-588.

⑫ Takahashi W, Ohnuki T, Ohnuki Y, Kawada S, Takagi S: The role of high-sensitivity C-reactive protein in asymptomatic intra- and extracranial large artery diseases. *Cerebrovasc Dis* 26: 2008, 549-555.

⑬ 権哲峰, 卜蔵浩和, 飯島献一, 小黒浩明, 山口修平: 健常成人の脳萎縮に関する無症候性脳梗塞, 高血圧の影響. *日本老年医学会雑誌* 45: 175-181, 2008

⑭ H. Bokura, S. Yamaguchi, K. Iijima, A. Nagai, H. Oguro: Metabolic syndrome is associated with silent ischemic brain lesions. *Stroke* 39: 1607-1609, 2008

⑮ 山口修平, 卜蔵浩和, 飯島献一, 小黒浩明, 豊田元哉: 脳卒中と認知症の発症機序に関する研究. 平成 19 年度島根難病研究所研究報告. 55-71, 2008

⑯ Hoshi T, Kitagawa K, Yamagami H, Furukado S, Hougaku H, Hori M.: Relation between interleukin-6 level and subclinical intracranial large-artery atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008 197:326-32.

⑰ Yamagami H, Sakaguchi M, Furukado S, Hoshi T, Abe Y, Hougaku H, Hori M, Kitagawa K: Statin therapy increases carotid plaque echogenicity in hypercholesterolemic patients. *Ultrasound Med Biol.* 2008 34:1353-9.

⑱ Kimura Y, Kitagawa K, Oku N, Kajimoto K, Kato H, Tanaka M, Sakaguchi M, Hougaku H, Sakoda S, Hatazawa J: Hemodynamic influences of azelnidipine, a novel calcium channel blocker on cerebral circulation in hypertensive patients with ischemic white matter lesions.

Hypertens Res. 2008 31:2147-54

⑩ 小林祥泰: 全国標準脳ドックデータベース.
日本医師会雑誌 136:670-670, 2007

⑪ Kobayashi S. Japan Stroke Scale Registry
Study Group: International Experience in
Stroke Registry: Japanese Stroke
Databank.

Am J Prevent Med 31(Suppl) 2:S240-S242,
2006

[学会発表] (計 7 件)

① 小林祥泰: 脳卒中データベースの生い立ち
と今後. 第34回日本脳卒中学会, 2009/3/20.
松江

② Takagi S, Takizawa S, Yoshii F,
Takahashi H, Takahashi W, Nagata E, Ohnuki
Y, Ishikawa T, Kita F, Kumazawa R, Uesugi
T, Yasuda T, Kontani S, Nagano R, Tsukamoto
Y, Sakabe E, Mizuma A, Moriya Y: Two-year
experience of tissue plasminogen
activator for acute ischemic stroke. 4th
Japanese-Korean Joint Stroke Conference.
November, 2008, Fukuoka

③ 佐々木真理: 脳卒中画像診断の進歩: 新技
術と標準化の動向. 第31回日本高血圧学会
10/9/2008 札幌 (シンポジウム)

④ Takahashi W, Ohnuki T, Homma K, Ohnuki
Y, Kawada S, Takagi S: The role of
high-sensitivity C-reactive protein in
asymptomatic intra- and extracranial
large artery diseases. 6th World Stroke
Congress. September, 2008, Wien

⑤ Takahashi W, Ohnuki T, Honma K, Kawada
S, Takagi S: The significance of multiple
risk factors for early carotid
atherosclerosis in Japanese subjects.
6th World Stroke Congress. September, 2008,
Wien

⑥ 小林祥泰: 脳ドックの現状: 脳ドックガイドライ
ン. 第11回日本病院脳神経外科学会,
2008/7/20, 札幌

⑦ 佐々木真理: 脳ドックガイドライ 2008: 頭部
MRI検査に関する改定概要. 第17回日本脳ド
ック学会. 6/29/2008 郡山 (シンポジウム) 第27
回日本脳神経超音波学会 2008.4.24-25 東京

[図書] (計 1 件)

日本脳ドック学会: 脳ドックのガイドライン
2008. 響文社、札幌 (ガイドライン検証改訂
委員会委員長: 小林祥泰)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 祥泰 (KOBAYASHI SHOTAI)

島根大学・医学部・病院長

00118811

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者

高橋 若生 (TKAHASI WAKAO)

東海大学・医学部・助教

50226908

卜蔵 浩和 (BOKURA HIROKAZU)

島根大学・医学部・講師

00263517

寶學 英隆 (HOUGAKU HIDETAKA)

奈良先端科学技術大学院大学・保健管理センタ
ー・教授

50314323

福永 篤志 (HUKUNAGA ATUSHI)

慶應義塾大学・医学部・助教

10265829

佐々木 真理 (SASAKI MAKOTO)

岩手医科大学・医学部先端医療センター・准教
授

80205864