

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590697

研究課題名（和文） 脳卒中予防のための新たな指標である微小脳出血の検討

研究課題名（英文） Examination of cerebral microbleeds, a newly recognized marker for the stroke prevention

研究代表者

伊賀瀬 道也（IGASE MICHIIYA）
愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90314955

研究成果の概要（和文）：

高齢者における脳卒中予防は重要である。頭部MRIで発見される無症候性微小脳出血（CMB）は脳卒中と関連している。高齢者のCMBと関連する因子を明らかにするために、CMBの描出とともに脳内小血管病変、脳萎縮、血管の硬さ、大腿筋肉量、重心動揺、骨密度などを測定した。CMBの数/部位と重心動揺、骨密度との間には直接の関連はみられなかったが脳内小血管病変、脳萎縮、血管の硬さの程度との間に関連が認められた。

研究成果の概要（英文）：

BACKGROUND: Recent studies have reported the association between advanced arterial stiffness and brain small vessel diseases (SVDs). Two possible hemodynamic mechanisms, increases in central blood pressure (BP) and pulsatile flow load to the brain, have been speculated to link arterial stiffness and SVD. The carotid flow augmentation index (AI) has been proposed as an index of pulsatile flow to the brain. We compared its association with brain SVD with that of central BP in a general population.

METHODS: Subjects were 500 individuals free from symptomatic cardiovascular diseases with a mean age of 66.9 +/- 8.4 years. Brachial-ankle pulse wave velocity (baPWV) was measured as an index of arterial stiffness. Carotid flow AI was obtained by Doppler ultrasonography. The presence of silent cerebral lacunar infarcts (SCI) was determined as a manifestation of SVD by 3-tesla magnetic resonance imaging (MRI). Second peak radial systolic BP (SBP2) and pulse pressure (PP2) were used as estimates of central BP.

RESULTS: baPWV was significantly associated with radial BP2 ($r = 0.55$, $P < 0.0001$) but not with carotid flow AI ($r = 0.03$, $P = 0.51$). Radial BPs and baPWV, but not flow AI, were significantly higher in subjects with SCI. Radial SBP2 had higher odds ratio for the presence of SCI than brachial SBP, PP, and radial PP2. Logistic regression analysis showed that radial SBP2, but not flow AI, was independently related to the presence of SCI.

CONCLUSION: These findings indicate that the SBP2, an estimate of central SBP, is significantly associated with the presence of SVD in an apparently healthy general

population.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2009年度 | 1,800,000 | 540,000 | 2,340,000 |
| 2010年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 2011年度 | 900,000 | 270,000 | 1,170,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,600,000 | 1,080,000 | 4,680,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：社会医学、公衆衛生学・健康科学

キーワード：(1) 無症候性脳梗塞 (2) 無症候性微小脳出血 (3) 大腿筋肉量

(4) 骨密度量 (5) メタボリックシンドローム

1. 研究開始当初の背景

(1) 高齢者のQOL改善のための大きな要素は「寝たきり防止」である。高齢者において脳卒中は寝たきりの原因の第1位であり脳卒中予防は重要な課題である。

(2) 頭部MRI検査で発見される無症候性脳梗塞(かくれ脳梗塞)の頻度は高齢化社会の到来とともに高くなるが、近年無症候性微小脳出血(かくれ脳出血、cerebral micro bleed=CMB)の描出も可能になった。

(3) CMBは当初は、脳卒中患者において見付き、将来の脳卒中再発の予知因子であることが報告されるようになった。

(4) しかしながら近年の研究においてCMBは脳卒中患者のみならず健常者にもしばしば発見されることが明らかになり、その危険因子として加齢および高血圧が一般的な危険因子であることが明らかになってきた。

2. 研究の目的

(1) CMBは脳出血のみならず脳梗塞の病態とも関連している可能性があり、さらに健常者にも発見されることから高齢健常者の脳卒中の発症予防のためにはCMBと関連するどのような

因子が重要であり、日常生活において注意を払う必要があるかを明らかにすることは有意義であると考えた。

3. 研究の方法

2009年から2011年のわれわれの研究ではCMBの描出とともに、同症例において脳内小血管病変、脳萎縮の程度、血管の硬さ、大腿筋肉量、重心動揺、骨密度などを評価した。

(1) 脳内小血管病変
側脳質周囲病変(Periventricular Hyper-intensity: PVH PVH)グレード、深部皮質下白質病変(Deep and Subcortical White Matter Hyperintensity: DSWMH)グレードを評価する。

(2) 脳萎縮の程度
側脳室下角の面積をMRI画像をもとに計測する。

(3) 大腿筋肉量の測定
抗加齢ドック時にGE社製24列CTを用いる。大腿筋断面面積の計測は、ソケイ部から膝蓋骨上縁の midpoint を大腿中部とし、CT値として0~100HU (Hounsfield Unit)を示す領域を筋肉として断面面積を計測する。大腿筋総断面面積とともに伸筋である大腿四頭筋のみの断面面積(四頭筋断面面積)と、ハムストリングスを代表とする屈筋群の面積(非四頭筋断面面積)として区分

した左右の平均値を測定した。本研究ではsarcopeniaは60歳未満の若年群のデータでみた標準偏差の-1SD以下と定義する。

(4) 骨密度量の測定

抗加齢センターに所有するエルク社製超音波骨密度測定装置 CM-100を用いる。測定部位は踵骨で中心周波数500kHzの超音波パルス透過法を用いて骨内伝播速度を測定するもので測定時間は約10秒であり検診に一次スクリーニングに最適な機器である。

(5) 重心動揺検査

愛媛大学附属病院臨床検査室に所有するアニマ社製重心動揺計「システムグラフィコーダ」を用いて行う。重心動揺検査は、直立時の足圧中心の動きから身体動揺を客観的、数量的に捉える検査で動揺の程度、性質、方向等を測定する。これにより開・閉眼直立の差を調べ、平衡機能の総合判定に利用されている。標準的検査法は日本平衡神経科学会により定められた方法で行う。

これらの収集した各指標を用い以下の観点から横断的な検討を行った。

- ① CMBの数および部位と重心動揺の関連
- ② CMBの数および部位と片足立ち時間
- ③ CMBの数および部位と骨密度との関連。

4. 研究成果

(1) CMBの数および部位と重心動揺、片足立ち時間、骨密度との間には直接の関連はみられなかった。

(2) CMBの数および部位と脳内小血管病変(PVHグレード)、脳萎縮、血管の硬さの程度との間には大きな関連が認められた。

CMBと動脈硬化指標(IMTおよびPWVによる)の関連について検討した。高齢者のアンチエイジングドック受診者をCMBの有無により、対象者の臨床背景を比較した。うちわけは男性160名、女性283名で、平均年齢は67.1歳であった。高血圧患者は56.2%、2型糖尿病患者は11.3%で、我が国における一般地域住民の頻度と同程度であった。CMBありの群では、より高齢であり、高血圧患者の頻度が有意に高かった。また動脈硬化関連のパラメー

タではCMBありの群では今後10年間の脳卒中発症の危険率をスコア化したフラミンガムストロークリスクスコア(Framingham stroke risk score:FSRS)およびbaPWVがCMBなしの群と比較して有意に高値を示した。一方IMTには差がなかった。さらにbaPWVがCMB存在の予測因子となるかについて、各々を3分位に分けて検討した結果、baPWVの第2、第3分位でのCMBの頻度が有意に高く、閾値の存在が示唆された。そこでROC解析によりbaPWVのカットオフ値を求めたところ、1500 cm/secがMBsの存在に対して感度・特異度の最も高い値として得られた。したがってbaPWV 1500cm/sec以上を基準として、CMBの存在に対する3つのモデルのロジスティック回帰分析を行ったところ年齢、性別、BMI、脂質、血糖、血圧、脈圧など他の交絡因子で補正した後もbaPWV 1500cm/sec以上は、CMB存在の独立した危険因子であった。CMBとbaPWVの関連が認められるメカニズムとしてわれわれは加齢に伴う動脈スティフネスの上昇に伴い、左室駆出力により生じる拍動刺激が、毛細血管に近い細小動脈まで続くため脳内微小循環の変化する可能性が考えられる。

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 2 件)

① Kido T, Tabara Y, Igase M, Ochi N, Uetani E, Nagai T, Yamamoto M, Taguchi K, Miki T, Kohara K. Postural Instability Is Associated with Brain Atrophy and Cognitive Impairment in the Elderly: The J-SHIP Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010; 29: 379-387. (査読あり)

② Kido T, Tabara Y, Igase M, Uetani E, Ochi N, Miki T, Kohara K. Associations between short one-leg standing time and speed of sound of calcaneal bone in a general population: the Shimanami Health Promoting Program (J-SHIP) study. *Geriatr Gerontol Int*. 2010; 10: 138-44. (査読あり)

[学会発表] (計 2 件)

1) XX European Stroke Conference, May 24-27, 2011 Hamburg (Germany)

Igase M, Kohara K, Katagi R, Yamashita S,
Fujisawa M and Miki T.
Predictive Value of L/H Ratio for the
Prevention of Stroke Recurrence.
2011.05.25 Hamburg, Germany

2) American Academy of Neurology 63rd
Annual Meeting, April 13-16, 2011
Honolulu (Hawaii), USA
Igase M, Kohara K, Katagi R, Yamashita S,
Fujisawa M and Miki T.
Predictive Value of Low-density
Lipoprotein Cholesterol to High-density
Lipoprotein Cholesterol Ratio for the
Prevention of Stroke Recurrence.
2011.4.14. Honolulu, Hawaii, USA

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://tsukasachan.web.infoseek.co.jp/aidai-rounenka/top/about/about.htm>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊賀瀬 道也 (IGASE MICHIIYA)

愛媛大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90314955

(2) 研究分担者

三木 哲郎 (MIKI TETSURO)

愛媛大学・プロテオ医学研究センター・教授

研究者番号：00174003