

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 9 日現在

機関番号：17401

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2013～2014

課題番号：25893185

研究課題名(和文) 脳動脈ドリコエクタジアの病態解明 抗血栓療法のジレンマの解消を目指して

研究課題名(英文) Pathological mechanism of intracranial dolichoectasia -to resolve the dilemma in antithrombotic treatment

研究代表者

中島 誠(Nakajima, Makoto)

熊本大学・大学院生命科学研究部・助教

研究者番号：90530147

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)： 椎骨脳底動脈の異常拡張ドリコエクタジアについて、国際臨床試験SPS3に参加した皮質下小梗塞患者における合併頻度、背景因子、予後との関連を検討した。椎骨・脳底動脈の異常拡張と、脳卒中や重篤な出血性合併症との間に関連はなかったが、死亡率が高かった。

一方わが国における急性期脳梗塞症例において、椎骨・脳底動脈の拡張に関連する因子を検討したところ、欧米と比較して合併率は低かったが、従来の報告と同様に、TOAST分類でのsmall vessel occlusionを有する患者が多かった。

また頭蓋内血管の近位部と遠位部のMRA信号強度比と転帰との関連についても検討したが、有意な関連は得られなかった。

研究成果の概要(英文)： We investigated prevalence, background characteristics, and prognosis of patients with vertebrobasilar ectasia in patients with subcortical small strokes using the dataset of the international multicenter trial of SPS3. No associations were found between vertebrobasilar ectasia and incidence of stroke or major bleeding, however, mortality was higher in patients with vertebrobasilar ectasia than others. We also investigated factors associated with vertebrobasilar ectasia in patients with acute ischemic stroke in our country. Prevalence of vertebrobasilar ectasia was lower than SPS3 dataset and small vessel occlusion was more frequently observed than other stroke subtype as previously reported. We conducted further analyses in the relationship between signal intensity ratio of each intracranial vessel and outcome, however found no significant association.

研究分野：病態検査学

キーワード：脳神経疾患 神経科学 臨床 分析科学病理学 国際情報交換 国際研究者交流

1. 研究開始当初の背景

脳梗塞の臨床病型のうち、ラクナ梗塞は、脳主幹動脈から分岐する細い穿通動脈の破綻が原因と考えられている。一般に病巣が小さく、軽症であることが知られているが、長期的な機能予後や生命予後は、決して良好とは言えない。また脳梗塞のみならず、高血圧性脳出血や認知機能障害の原因にもなり、これらを総称して small vessel disease と呼ぶ。

国際臨床試験 SPS3¹ は、ラクナ梗塞を発症した患者に対して抗血小板薬と降圧薬をどのように組み合わせるかを明らかにするために、アメリカ、カナダ、中南米の国々を中心に行われた。

脳動脈の異常な伸長・拡張と蛇行を特徴とする脳動脈ドリコエクタジアは、内弾性板の破綻が原因と考えられており、脳梗塞やくも膜下出血、血管そのものによる脳や末梢神経圧迫、水頭症などを来す予後不良な疾患である。ドリコエクタジアは small vessel disease との関連が深いことが指摘されている²。このように脳虚血・出血いずれの病態も来す可能性のある疾患であるため、抗血栓薬や降圧治療が予後を改善するためにどの程度有効であるかについて、ほとんど分かっていないのが現状である。特にわが国の脳梗塞患者における、ドリコエクタジアの合併頻度や実態は、明らかにされていない。

ラクナ梗塞の既往のある SPS3 試験参加患者においては、ドリコエクタジアの合併頻度が高いと思われ、本疾患の背景因子や予後を検討することが有用と考えられた。さらに、SPS3 試験の参加患者と、わが国の脳梗塞患者との間で、ドリコエクタジアの合併頻度や背景因子、予後を比較検討することができれば、本疾患の人種差や、各人種による治療についても比較検討できる可能性があると考えられた。

さらに、脳血管の拡張とならんで重要なのは、血管内皮障害による血管内腔の障害および循環障害である。ラクナ梗塞患者においても、脳主幹動脈の血管内皮障害が進行している例は多く、これを MRA の信号強度測定により検出できる可能性があると考えられた。

2. 研究の目的

- (1) 脳梗塞の既往を有する患者において、脳動脈ドリコエクタジアの有病率、背景因子、予後を明らかにすること。
- (2) 人種によるドリコエクタジア患者の背景や有効な治療について模索するため、わが国における急性期脳梗塞症例の頭蓋内血管径を測定し、背景因子との関連を調べること。
- (3) 脳主幹動脈の近位部と遠位部の信号強度を測定することにより、微細な脳循環障害を検出し、背景因子や予後との関連を明らかにすること。

3. 研究の方法

- (1) SPS3 におけるドリコエクタジア (異常拡張)

MRA MIP 画像または造影 CTA 画像が得られた症例を対象とした。脳底動脈、左右椎骨動脈、左右内頸動脈 (再現性が低く解析から除外)、左右中大脳動脈 (同) の最大径を測定した。MRA は可能な限り異なる角度で撮像した画像で数箇所を測定し、最大のものを採用した。Smoker らの診断基準^{3,4}に準拠し、椎骨動脈 V4 部分が 4.0 mm を超えるもの、脳底動脈は 4.5 mm を超えるものを異常拡張と定義した。

背景因子として、年齢、性、血管危険因子、登録時血圧、脳白質病変、既往歴を調べた。転帰として、脳梗塞、脳出血、重篤な出血性イベント、死亡を調べた。異常拡張と背景因子および転帰との関連を検討した。さらに椎骨動脈、脳底動脈の最大径と転帰との関連も検討した。

- (2) 本邦の脳梗塞急性期患者における椎骨動脈・脳底動脈血管径

熊本大学神経内科に 2013 年 4 月から 2014 年 8 月までに入院となった発症 7 日以内の急性期脳梗塞患者を対象とした。

研究(1)と同様の測定法により、MRA MIP 画像で頭蓋内椎骨・脳底動脈の最大径を測定した。これらの血管系と、脳梗塞病型および臨床背景との関係を検討した。

さらに、頸部血管エコーで測定した椎骨動脈の血管系と、MRA で得られた頭蓋内椎骨・脳底動脈径の相関についても検討した。

- (3) SPS3 における MRA 信号強度測定

SPS3 参加症例において MRA で少なくとも頭蓋内の 5 血管の信号強度が測定し得たものを対象とした。各血管において、 $(\text{血管遠位部の信号強度} - \text{背景の信号強度}) / (\text{血管近位部の信号強度} - \text{背景の信号強度})$ で算出された補正信号強度比と、背景因子および転帰との関係を検討した。

4. 研究成果

- (1) 3020 例の参加者のうち、2621 例の MRA MIP 画像 (96.5%) または造影 CTA 画像 (3.5%) が得られた。椎骨・脳底動脈の異常拡張が少なくとも 1 血管に認められた症例は 200 例 (7.6%) であり、多変量解析の結果、異常拡張は年齢、男性、白人、高血圧、登録時拡張期血圧が独立して関連していた。登録時の収縮期血圧は、負の相関を示した。また他の因子で調整した結果、脳卒中

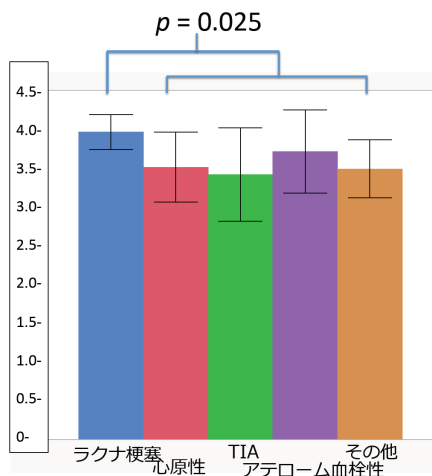
の再発や重篤な出血性合併症には関連していなかったが、死亡とは独立した関連を示した(図1)。

図 1

	異常拡張 なし (n = 2421)	異常拡張 あり (n = 200)	補正前ハザード比 (95%信頼区間)	補正後ハザード比 (95%信頼区間)
脳卒中 n (%/人・年)	225 (2.5)	25 (3.4)	1.3 (0.88, 2.0)	1.3 (0.85, 1.9)*
虚血+病型不明	199 (2.2)	21 (2.8)		
ラクナ	111	11		
頭蓋内アテローム血栓性	14	4		
頭蓋外アテローム血栓性	9	1		
心原性脳塞栓症	18	2		
その他の原因	9	0		
原因不明	37	3		
脳出血	26 (0.3)	4 (0.5)		
心筋梗塞, n (%/人・年)	60 (0.6)	8 (1.0)	1.6 (0.76, 3.3)	1.5 (0.70, 3.1)*
重篤な出血, n (%/人・年)	124 (1.4)	18 (2.4)	1.8 (1.1, 2.9)	1.6 (0.94, 2.6)*
死亡, n (%/人・年)	153 (1.6)	23 (2.9)	1.8 (1.2, 2.8)	1.7 (1.1, 2.7)*

- (2) 61例(68 ± 14歳, 女性21例)について検討した。異常拡張症は2例(3.3%)に認められた。脳底動脈径はラクナ梗塞において他の病型よりも大きく、既報告と同様の所見であった。血管径と梗塞部位や背景因子との間に、有意な関連は見られなかった(図2)。

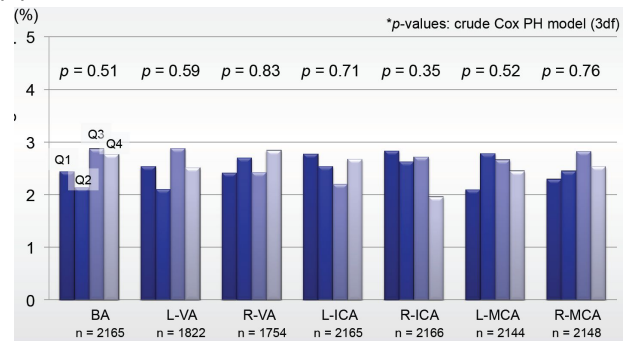
図 2



また頸部血管エコーでの椎骨動脈径とMRAで測定した同側椎骨動脈径には中等度の相関が見られたが、脳底動脈径との間には相関は認められなかった。

- (3) 2754例のMRA画像が得られ、2169例において5血管以上の信号強度を測定することができた。近位部と遠位部の補正信号強度比は、脳底動脈で平均0.793と最も低く、中大脳動脈で約1.17と最も高かった。いずれの血管の補正信号強度比も、脳卒中との有意な関連を示していなかった(図3)。

図 3



以上のごとく、SPS3に参加した北米、中南米、欧州の症例と、わが国の脳梗塞症例における頭蓋内血管のドリコエクタジア(異常拡張)、信号強度変化の臨床的意義について検討した。異常拡張と死亡との関連が得られたが、わが国における本疾患の臨床的意義を明らかにするために、引き続き調査が必要であると考えられる。

<引用文献>

- (1) Benavente OR, White CL, Pearce L, et al. The Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes (SPS3) study. *Int J Stroke* 2011;6:164-175.
- (2) Pico F, Labreuche J, Seilhean D, et al. Association of small vessel disease with dilatative arteriopathy of the brain: neuropathologic evidence. *Stroke* 2007;38:1197-1202.
- (3) Smoker WR, Price MJ, Keyes WD, et al. High-resolution computed tomography of the basilar artery: 1. Normal size and position. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986;7:55-60.
- (4) Smoker WR, Corbett JJ, Gentry LR, et al. High-resolution computed tomography of the basilar artery: 2. Vertebrobasilar dolichoectasia: clinical-pathologic correlation and review. *AJNR Am J Neuroradiol* 1986;7:61-72.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2件)

Nakajima M, Pearce LA, Field TS, et al. Vertebrobasilar ectasia in patients with lacunar stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24:1052-2058:2015 (査読有り)

Asdaghi N, Pearce LA, Nakajima M, et al. Clinical correlates of infarct

shape and volume in lacunar strokes:
the Secondary Prevention of Small
Subcortical Strokes Trial. Stroke
45;2952-2958:2014 (査読有り)

〔学会発表〕(計 4件)

Nakajima M, Pearce LA, Field TS, et al. Intracranial dolichoectasia in patients with recent lacunar strokes: the SPS3 Trial. International Stroke Conference 2014. Feb 13-15, 2014, San Diego, USA

Nakajima M, Ohara N, Pearce LA, et al. Noninvasive fractional flow on MRA and recurrent stroke: SPS3 Trial. International Stroke Conference, Feb 11-14, 2015, Nashville, USA

長尾洋一郎, 中島 誠, 三浦正智 他.
急性期脳梗塞患者における脳底動脈の
血管径. 第40回日本脳卒中学会総会,
Mar 26-29, 2015, 広島

長尾洋一郎, 中島 誠, 三浦正智 他.
頸部血管エコーを用いた簡便な椎骨・脳
底動脈の血管径予測. 第56回日本神経
学会総会, May 20-23, 2015, 新潟.

〔図書〕(計 1件)

Nakajima M, Field TS, Benavente OR.
Cambridge University Press,
Cerebral small vessel disease. 2015,
360

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0件)

○取得状況(計 0件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中島 誠 (NAKAJIMA, Makoto)
熊本大学・大学院生命科学研究部・助教
研究者番号: 90530147