

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月26日現在

機関番号：26402

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K18031

研究課題名（和文）健常中高年ドライバーの白質病変と危険運転行動の定量的コホート分析

研究課題名（英文）Quantitative co-Hort analysis of the volume change of Leukoaraiosis and the dangerous driving behavior in healthy adult drivers

研究代表者

大田 学 (Ohta, Manabu)

高知工科大学・地域連携機構・客員研究員

研究者番号：80727082

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,300,000円

研究成果の概要（和文）：約20,000件の脳ドックデータから、最新の画像診断技術であるVBM法を用いた大脳白質病変の定量化データと事故アンケートのデータベースを作成した。そのデータベースの中から、脳ドックを2回受診した健常中高年ドライバー573名を対象に、2時点間の白質病変容積の変化量と交通事故との因果関係を検討した。2回目受診時に、過去10年間における事故歴なし群（209名）と単独の事故歴あり群（12名）、2回以上の事故歴あり群（13名）の3群間の差の検定を行ったところ、事故歴なし群と2回以上の事故歴あり群間でのみ白質病変容積が有意に増加していた。これにより複数事故と白質病変との因果関係の存在が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

目視による定性的な白質病変データでなく、最新の画像解析技術を用いて定量化された白質病変データを用いることで、事故なし群と事故あり群の白質病変容積の統計的有意差が明らかとなった。これは、高齢ドライバーの交通事故防止対策の科学的根拠となる。

さらに、大規模脳MRIデータベースの利点を最大限に活用し、同一被験者の事故前後の経時的MRIデータを用いることで、交通事故分析を統計的平均だけでなく、より個別的な角度から検討したことは、個人差が大きい高齢ドライバーを議論する上で一つの指針となる。また、大規模脳MRIデータベースを用いた脳に関するコホート研究の世界的に類を見ない研究分野の実践事例の一つである。

研究成果の概要（英文）：From about 20,000 Brain Check-ups data, the database was made up of leukoaraiosis (LA), white matter hyperintensity, was quantitatively evaluated on the basis of voxel based morphometry and traffic accident questionnaire. 573 subjects who underwent MRI examination twice in Brain Check-ups were examined relationship the change of LA volume and the traffic accident. They were classified into three groups composed of drivers having no, once, twice history of traffic accidents for the past 10 years. A significant association found between no and twice history of traffic accidents in the change of LA volume. There may be a causal relation between LA and traffic accidents.

研究分野：交通工学・安全工学/安全科学

キーワード：白質病変 定量化 MRI 事故 縦断解析 経時変化 危険運転行動

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、交通事故対策が進んでいる。車両や道路などのハード面の整備やその他の対策により、交通事故死者数は減少している。ところが高齢ドライバーの死亡数は他の年齢層よりも圧倒的に高く、高齢ドライバーの事故対策は喫緊の課題である 1)。白質病変(leukoaraiosis; LA)は健常中高年者で 30%に見られる一般的所見である。特に、高齢者においては 60%以上とその発現頻度は一気に高まる 2, 3)

(図 1)。LA は加齢、高血圧や糖尿病などの動脈硬化性変化の影響で脳内の微細血管が消失することによって生じた細胞間隙であり、脳梗塞予備群とも言われている。既に、広範囲の LA が認知症や脳卒中の再発と有意に相関していることは広く指摘されている 4)。一方、軽微な LA の影響はほとんど報告されてこなかった。そこで我々は軽微な LA に着目し、

軽微な LA でも視覚情報処理能力が有意に低下することを突き止めた 5)。さらに我々は“運転は脳が行う”という立場から、これまで LA と危険運転行動に関して以下の結果を報告してきた。健常中高年における交通事故歴を分析し、LA と交差点事故が有意に相関していることを突き止めた 6)。また、音声負荷(暗算課題)時の実車実験において、LA ドライバーは一旦停止無視などの重大危険運転行動が増え、さらに、右折時のステアリングエントロピー(ハンドル操作の滑らかさの低さ)が増大することも明らかにした 7)。警察庁式 CRT 運転適性検査・動体認知検査(DVC)・新規開発の運転適性検査から、LA ドライバーは注意機能や反応速度、動態認知機能などの認知機能が低下していることを報告した 8)。健常高齢者の運転機能における LA の影響について実車運転で調べると、前頭葉に LA が存在する運転者のハンドル操作能力の低下が示された 9)。

これまで、LA は目視による定性的評価であり、定量性・精度に限度があった。そこで今回、最新の画像解析技術を用い、LA を定量化した。さらに、脳ドックは、罹患時に受診する一般の病院とは異なり、健康診断のために定期的に受診する再診のデータ(リピーターデータ)が存在する。これらのデータを用いることで、通常は検討できない被験者内比較を行うことができ、被験者の群間比較では分析できない因果関係に迫ることが可能となる。そこで脳ドックのリピーターデータを用い、LA の変化量について事故なし群と事故あり群を比較した。

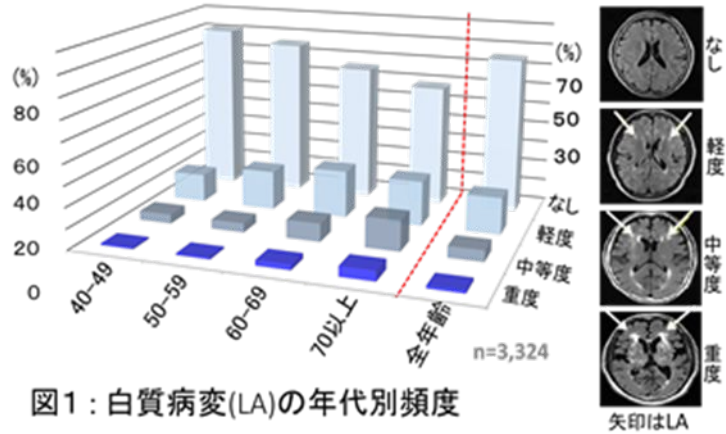


図1: 白質病変(LA)の年代別頻度

2. 研究の目的

(1) LA の定量化

最新の脳画像解析技術を用いて、従来の目視による定性的評価では困難であった LA 量の精確な計測を行った(図 2)。従来の研究では、評価者が FLAIR 画像を目視しながら LA の有無を評価した定性的なものや、図 1 のように、LA を大まかに 4 段階程度に分類しただけのものであった 10, 11)。また軽度の LA は信号値の変化が小さいので、一定の基準で正確に評価することは目視では困難であった。重症度についてもスライス毎に分布している LA の大きさや個数を評価者が大まかに評価したものであり、脳全体における実際の LA の総量を目視で正確に評価することは難しい。LA 量の精確な計測を行うことにより、LA の有無に加えて、どの程度の LA 量が危険運転行動につながるかを検討した。

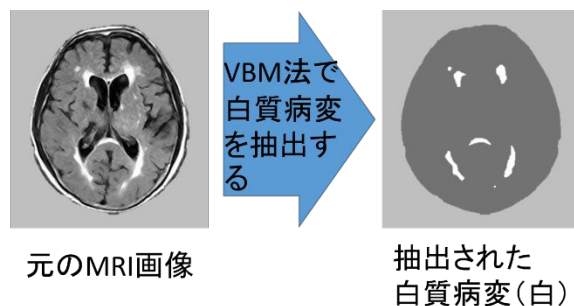


図2: 白質病変の定量化

(2) 白質病変と危険運転行動のコホート分析

事故の有無に関して脳 MRI データを集めることは比較的容易であるが、同じ人の事故前後の脳 MRI データを集めることは、大規模な疫学調査をしない限り難しい。本研究では、脳ドックセンターが協力機関となり、大量の健常者脳 MRI データを解析した。その中には、毎年定期的に複数回脳ドックを受診するリピーターのデータが含まれる。このリピーターデータから事故の前後での MRI データを抽出し、LA の事故前後における経時的変化を追跡することで、LA 容量の変化率と危険運転行動との関係の解明を試みた。

3. 研究の方法

(1) LA の定量化

LA (白質病変) は FLAIR 画像を用いて診断する。LA は高血圧や高脂血症、高度の動脈硬化性変化により微細血管が消失することで生じた細胞間隙であり、FLAIR 画像では高信号 (白色) を呈する。本研究では最新の画像解析技術を用いて白質病変を正確に抽出した。具体的には、MRI 画像を DICOM 形式から NIfTI 形式に変換し、Voxel Based Morphometry (VBM) 法で LA を定量化した。VBM とは脳容積をボクセルと呼ばれる 1mm³ 単位毎に測定する手法である。LA は FLAIR 画像で高信号を呈することから、高信号域を LA として抽出した (図 2)。

ただ、脳梗塞など他の血管病変でも信号値が高くなることから、T1 画像などの他の撮像条件の画像も見比べながら、LA とその他の病変の鑑別診断を行い、LA 以外の病変がある画像をデータベースから除いた。これにより脳部位別の LA 量を計測した LA マッピングを作成した。

(2) 白質病変と危険運転行動のコホート分析

2014 年 4 月 1 日 ~ 2016 年 11 月 4 日に高知検診クリニックの脳ドックを受診した健常中高年者 7,773 件からリピーターデータを抽出し、LA 量データと事故アンケートがあるデータ 573 名 (男性 379 名、女性 194 名、年齢 30-84、平均年齢 57.39) を解析対象とした (図 3)。危険運転行動については、過去 10 年間に起こした事故について、8 つの事故タイプ (駐車場の事故、交差点事、追突事故、駐車場を出てすぐの事故、単独事故、車線変更時の事故、その他の事故) とそれぞれの事故回数 (事故なし、事故 1 回、事故 2 回以上) の 8 項目 3 件法を用いた。

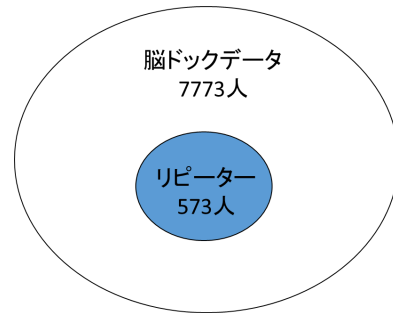


図 3: 脳ドック受診者内訳

4. 研究成果

(1) LA の定量化

LA の定量化は、基本的には脳部位容積を求める為に多用されている VBM (voxel-based morphometry) に准じて計測した。以下、簡単にその手順を示す。

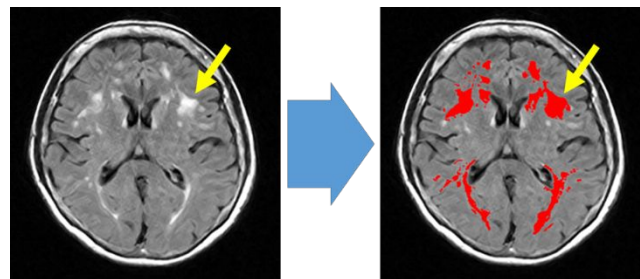
MRI の DICOM データから灰白質と白質の segmentation を行い、SPM を使って信号むら補正をする。

ANTs を使って信号むら補正後画像を事前に作成した FLAIR のテンプレートに形態を合わせ込む。

FLAIR のテンプレート上に事前に作成した標準白質信号算出領域から ROI を定める。信号むら補正後画像の信号値を平均 1000、標準偏差 100 に規格化する。

灰白質領域のマスクを作成する。ANTs の『逆』変形を白質病変探索領域のマスクを適用する。

上記の 2 つのマスクを適用して LA を抽出し、最後に小さいクラスターを削除する。図 4 は抽出された LA (赤) を示す。



抽出前

抽出後

図 4: LA の定量化

(2) 白質病変と危険運転行動のコホート分析

高知検診クリニックの脳ドックを受診した健常中高年者 7,773 件からリピーターデータを抽出し、LA 量データと事故アンケートがあるデータ 573 名 (男性 379 名、女性 194 名、年齢 30-84、平均年齢 57.39) を解析対象とした。統計解析は IBM SPSS Statistic version 25 を用いて行った。表 1 に事故の有無別の LA 量の記述統計を示す。

表 1 事故の有無別の LA 量

事故の有無別の LA の変化量 (単位:cc)					
事故の有無	n	最小値	最大値	中央値	標準偏差
事故なし	507	-13.93	37.65	0.17	3.04
事故あり	66	-1.814	12.311	0.49	1.949

まず、LA の変化量について、事故なし群 (n=454、中央値=0.24) と事故あり群 (n=64、中央値=0.64) の 2 群の差の検定を行ったところ (第一四分位数 - 四分位範囲 × 1.5 以上、第三四分位数 + 四分位範囲 × 1.5 以下の値を外れ値とした) ノンパラメトリック検定の Mann-Whitney-U 検定で有意差が認められた (U= 17,179.000, p= 0.018, 図 5)。

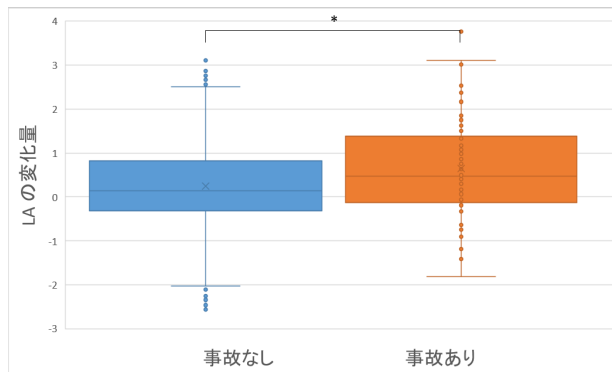


図5 LAの変化量の事故なし群と事故あり群の2群間の差の比較

次に、LAの変化量について、事故なし群 (n=454, 中央値=0.24) と事故1回群 (n=37, 中央値=0.46) と事故2回以上群 (n=26, 中央値=0.78) の3群の差の検定を行ったところ (第一四分位数 - 四分位範囲 $\times 1.5$ 以上、第三四分位数 + 四分位範囲 $\times 1.5$ 以下の値を外れ値とした) ノンパラメトリック検定の Kruskal-Wallis 検定で有意差が認められなかった (data not shown)。

2回目の受診が1年以内だった者において、事故なし群 (n=242, 中央値=0.25) と事故1回群 (n=25, 中央値=0.43) 事故2回以上群 (n=14, 中央値=0.41) の3群間の差の検定を行ったところ (第一四分位数 - 四分位範囲 $\times 1.5$ 以上、第三四分位数 + 四分位範囲 $\times 1.5$ 以下の値を外れ値とした) ノンパラメトリック検定の Kruskal-Wallis 検定で3群間とも有意差が認められなかった (data not shown)。

一方、2回目の受診が1年~2年以内だった者において、事故なし群 (n=209, 中央値=0.17) と事故1回群 (n=12, 中央値=0.53) 事故2回以上群 (n=13, 中央値=1.58) の3群間の差の検定を行ったところ (第一四分位数 - 四分位範囲 $\times 1.5$ 以上、第三四分位数 + 四分位範囲 $\times 1.5$ 以下の値を外れ値とした) ノンパラメトリック検定の Kruskal-Wallis 検定で事故なし群と事故2回以上群でのみ有意差が認められた (p=0.007, 図6)。

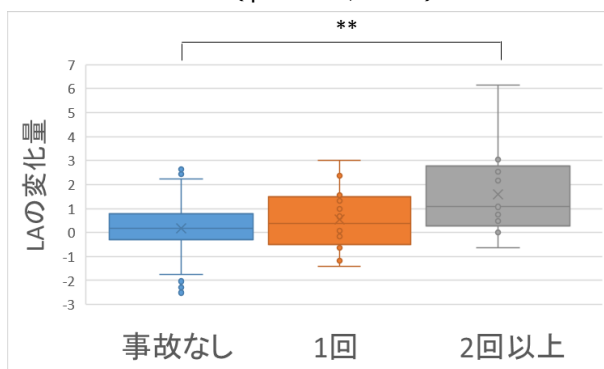


図6 2回目の受診期間が1~2年以内のケースにおけるLAの変化量の事故なし群と事故1回群と事故2回以上群の3群間の差の比較

さらに、2目の受診が1年~2年以内だった者のうち、事故なし群 (n=209, 中央値=0.17) と駐車場の事故とその他の事故を除いた事故1回群 (n=8, 中央値=0.43) と事故2回以上群 (n=12, 中央値=1.66) の3群間の差の検定を行ったところ (第一四分位数 - 四分位範囲 $\times 1.5$ 以上、第三四分位数 + 四分位範囲 $\times 1.5$ 以下の値を外れ値とした) ノンパラメトリック検定の Kruskal-Wallis 検定で事故なし群と事故2回以上群で有意差が認められた (p=0.009, 図7)。

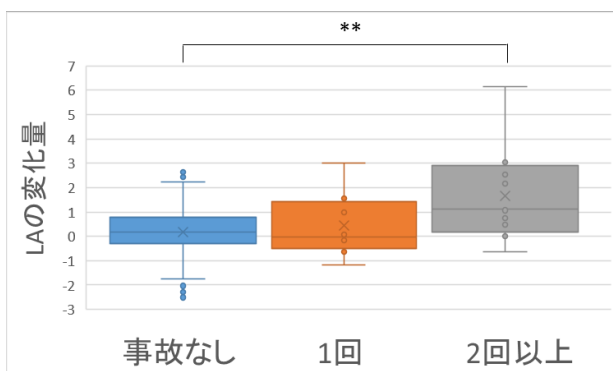


図7 2回目の受診期間が1~2年以内のケースにおけるLAの変化量の事故なし群と事故1回群と事故2回以上群の3群間の差の比較 (駐車場内の事故とその他の事故を除く)

これまで、被験者間検討により、LA が交通事故や運転技能の低下に關与していることを報告してきた。今回、脳ドックのリピーターデータを用いることによって、被験者内検討が可能となり、LA の変化量と事故が關与していることが明らかとなった。通常の横断的研究では行えない、より因果律に迫った大きな成果と言えるのではないか。また、交通関連情報を集めることは通常困難であるが、本研究では、医療情報と共に交通事故データを聞き取り調査することで比較的的信憑性が高いデータ収集が行え、事故データと脳データとの比較検討が可能となった。また、今回、LA の定量化データを用いることで、詳細な統計解析を行うことが可能となり、事故回数によって LA の変化量に差があることを明らかにすることができた。事故回数別の解析では、事故なし群と事故 2 回以上群との差は中央値で 1.4~1.5cc であった。目視による定性的評価ではこのような微細な変化量の検出は困難であったと推察される。

引用文献

- 1) 警察庁交通局交通企画課, “交通事故統計”, 平成 31 年 4 月
- 2) Park K, Yasuda N, Toyonaga S, Yamada SM, Nakabayashi H, Nakasato M, Nakagomi T, Tsubosaki E, Shimizu K, “Significant association between leukoaraiosis and metabolic syndrome in healthy subjects.”, *Neurology*, 2007 Sep 4;69(10):974-8.
- 3) 朴啓彰, 片岡源宗, 永原三博, 熊谷靖彦, “脳ドックデータと運転挙動との関連性について”, 第 8 回 ITS シンポジウム, CD-ROM, 2009.
- 4) Moody DM, Thore CR, Anstrom JA, Challa VR, Langefeld CD, Brown WR, “Quantification of afferent vessels shows reduced brain vascular density in subjects with leukoaraiosis.” *Radiology*, 2004 Dec;233(3):883-90.
- 5) Park K, Jiang Y, Wang S, “Relationship between visual interpolation ability and leukoaraiosis in healthy subjects.” *IGI global*, 2011:1-4.
- 6) Park K, Nakagawa Y, Kumagai Y, and Nagahara M, “Leukoaraiosis, A common brain magnetic resonance imaging finding, as a predictor of traffic crashes.” *PLoS One*, 2013 Feb 20;8(2):e57255.
- 7) Nakano K, Park K, Zheng R, Fang F, Ohori M, Nakamura H, Kumagai Y, Okada H, Teramura K, Nakayama S, Irimajiri A, Taoka H, Okada S, “Leukoaraiosis significantly worsens driving performance of ordinary older drivers.”, *PLoS One*, 2014 Oct 8;9(10):e108333.
- 8) 大田 学, 阿部玲佳, 永原三博, 朴 啓彰, 熊谷靖彦, “白質病変と運転適性検査成績との関係.”, 第 12 回 ITS シンポジウム, 2014.
- 9) 大田学, 阿部玲佳, 蓮花一己, 多田昌裕, 朴啓彰, “前頭葉に白質病変を持つ健常高齢ドライバーの実車運転行動分析”, 第 13 回 ITS シンポジウム, 2015.
- 10) 大田学, 朴啓彰, Handityo Aulia Putra, 繁榎博昭, “アクセル・ブレーキ課題における上下肢運動の脳活動分析.”, 第 14 回 ITS シンポジウム, 2016.
- 11) 大田学, 阿部玲佳, 蓮花一己, 多田昌裕, 朴啓彰, “前頭葉に白質病変を持つ健常高齢ドライバーの実車運転行動分析.”, 第 13 回 ITS シンポジウム, 2015.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

大田 学, 山下 典生, 朴 啓彰, “健常中高年ドライバーにおける大脳白質病変の経時的変化量と交通事故の関係”, 第 16 回 ITS シンポジウム, 2018.

〔学会発表〕(計 1 件)

大田 学, 山下 典生, 朴 啓彰, “健常中高年ドライバーにおける大脳白質病変の経時的変化量と交通事故の関係”, 第 16 回 ITS シンポジウム, (2018 年 12 月 13 日 - 14 日, 同志社大学 今出川校地室町キャンパス 寒梅館).

〔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:

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：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6．研究組織

(1)研究分担者

(2)研究協力者

研究協力者氏名：山下 典生
ローマ字氏名：YAMASHITA, Fumio

研究協力者氏名：朴 啓彰
ローマ字氏名：Park, Kaechang

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。