

機関番号：12301  
研究種目：基盤研究（C）  
研究期間：2008～2010  
課題番号：20591682  
研究課題名（和文）数学モデルを用いた頸動脈狭窄症の治療適応に関する検討  
研究課題名（英文）Analysis of Benefit of carotid endarterectomy by mathematical model  
研究代表者  
好本 裕平（YOSHIMOTO YUHEI）  
群馬大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：50242061

研究成果の概要（和文）：頸動脈狭窄症の治療の効果を定量評価するためにマルコフモデルを作成した。4つの健康状態を設定し、それぞれの間の移行確率を代表的なRCTから推定した症候性頸動脈高度狭窄に対するCEAは多くの状況下において有効性を示した。一方、無症候性頸動脈高度狭窄に対するCEAの適応は、一部の限定した状況下（若年者、合併症なし、低い手術リスク）に限られることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：We constructed a Markov model to evaluate effectiveness of carotid endarterectomy (CEA). In modeling four health states, probabilities of transition to another state were estimated using data from major randomized control trials. CEA for severe carotid stenosis would consistently and significantly benefit patients with recent symptoms. However, surgery for asymptomatic stenosis appears justified only in carefully selected conditions: low treatment risks for relatively young individuals without any comorbidities.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：脳神経外科学分野

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・脳神経外科学

キーワード：頸動脈内膜剥離術、マルコフモデル

## 1. 研究開始当初の背景

現在までにいくつかの無作為化比較試験（randomized control trial: RCT）が症候性および無症候性内頸動脈高度狭窄に対する頸動脈内膜剥離術（carotid endarterectomy: CEA）の有効性を示している。しかしながら、無症候性内頸動脈狭窄の自然経過は比較的

良好であることから、その治療適応に関しては議論のあるところでもある。

## 2. 研究の目的

数学モデルにより、頸動脈内膜剥離術（CEA）の効果の定量評価を目的とした。

## 3. 研究の方法

CEAの効果を定量評価するためにマルコフモデルを作成した。モデルにおいては、頸動脈狭窄の有無、後遺症の有無から4つの健康状態を設定し、その移行確率を代表的な無作為化比較試験などから推定した。

一般人の死亡率は年齢の指数関数であらわされることが知られているが、我々のこれまでの研究では、厚労省から発表されている年齢別の死亡率データより得られた、年齢 $x$ での死亡率： $P'(x) = e^{-10.58+0.095x}$  の回帰式を用いて解析してきた。予想された問題点は、こうした一般人の死亡率に比し、CEA candidatesの死亡率は高いことであった。そのため年齢別の死亡率を示す数式に心血管イベントに関するリスク係数(comorbidity index:  $c$ )を設定し、年齢 $x$ での死亡率： $P(x) = c \times e^{-10.58+0.095x}$  とmodificationを行った。そしてスウェーデンにおけるpopulation-based study (Swedvasc)と比較した結果、 $c=1$ が特にリスクを有しない一般人、 $c=2$ が平均的なCEA candidates、 $c=3$ がhigh risk CEA candidatesの年間死亡率に近似できる事を確認した。

それぞれの健康状態に生活の質調整年(quality adjusted life year, QALY)を設定。すなわち、健康人を1、死亡を0、そして脳卒中後の後遺症を残した状態を0.6とした。割引率を年間3%とした。手術の効果はQALY gainの形で表現、すなわち手術をした場合の総QALYと手術をしない場合の総QALYの差とした。

#### 4. 研究成果

70才の無症候性頸動脈狭窄患者に関する基礎解析では、CEAの効果は極めて小さかった(0.07 QALY)。しかも、年齢、手術リスク、comorbidity indexが増すとその効果は更に減少ししばしばマイナスとなった。一方、70才の症候性頸動脈狭窄に対するCEAの効果は

比較的大きく(0.31 QALY)、この有効性は、年齢、手術リスク、comorbidity indexなどが増した状況においても維持された。様々な仮定値の不確実性の検討するための感受性分析では、無症候性狭窄においては梗塞発生率、QALY値などの仮定値が変化するとQALY gainがマイナスになることが示された。

#### 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13件)

1. Ibe Y, Takahashi A, Ishiuchi S, Hirato M, Yoshimoto Y, Yuhara Y, Sasaki A: Epileptogenic ganglioglioma with hypermetabolism on positron emission tomography with Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose. *Epilepsy and Seizure* 査読有 3:125-130, 2010
2. Nagaishi M, Yokoo H, Hirato J, Yoshimoto Y, Nakazato Y: Clinicopathological feature of pilomyxoid astrocytoma: three case reports. *Neuropathology* 査読有 2010 July 27. [Epub ahead of print]
3. Kubota C, Torii S, Hou N, Saito N, Yoshimoto Y, Imai H, Takeuchi T: Constitutive reactive oxygen species generation from autophagosome/lysosome in neuronal oxidative toxicity. *J Biol Chem* 査読有 285:667-674, 2010
4. Yamaguchi R, Yoshida T, Nakazato Y, Yoshimoto Y: Solitary intraosseous neurofibroma of the frontal bone. *Neurol Med Chir* 査読有 50,683-686, 2010
5. Nakamura M, Imai H, Konno K, Kubota C, Seki K, Puentes S, Faried A, Yokoo H,

- Hata H, Yoshimoto Y, Saito N: Experimental investigation of encephalo-myosynangiosis using gyrencephalic brain of the miniature pig: histopathological evaluation of dynamic reconstruction of vessels for functional anastomosis. J Neurosurg: Pediatrics 査読有 3:488-495, 2009
6. Nagaki T, Sato K, Yoshida T, Yoshimoto Y: Benefit of carotid endarterectomy for symptomatic and asymptomatic severe carotid stenosis: a Markov model based on the randomized control trials. J Neurosurg 査読有 111:970-977, 2009
7. Miyamoto N, Naito I, Takatama S, Shimizu T, Iwai T, Shimaguchi H, Yoshimoto Y: Stent placement for the treatment of intracranial vertebral artery dissecting aneurysms. Surgery for Cerebral Stroke 査読有 37:184-191, 2009
8. Malchinkhuu E, Sato K, Maehama T, Ishiuchi S, Yoshimoto Y, Mogi C, Kimura T, Kurose H, Tomura H, Okajima F: Role of Rap1B and tumor suppressor PTEN in the negative regulation of lysophosphatidic acid--induced migration by isoproterenol in glioma cells. Mol Biol Cell 査読有 20: 5156-5165, 2009
9. Malchinkhuu E, Sato K, Maehama T, Mogi C, Tomura H, Ishiuchi S, Yoshimoto Y, Kurose H, Okajima F: SIP<sub>2</sub> receptors mediate inhibition of glioma cell migration through Rho signaling pathways independent of PTEN. Biochem Biophys Res Com 査読有 366: 963-968, 2008
10. Yoshimoto Y, Tanaka Y: Biologic heterogeneity and length-biased sampling in asymptomatic neurosurgical patients. Br J Neurosurg 査読有 22:368-372, 2008
11. Tanaka Y, Imai H, Konno K, Miyagishima T, Kubota C, Sandra P, Aoki T, Hata H, Yoshimoto Y, Saito N: Experimental model of lacunar infarction in the gyrencephalic brain of the miniature pig: neurological assessment and histological, immunohistochemical, and physiological evaluation of dynamic corticospinal tract deformation. Stroke 査読有 39:205-212, 2008
12. Tosaka M, Sato N, Fujimaki H, Tanaka Y, Kagoshima K, Takahashi A, Saito N, Yoshimoto Y: Diffuse pachymeningeal hyperintensity and subdural effusion/hematoma detected by fluid-attenuated inversion recovery MR Imaging in patients with spontaneous intracranial hypertension. AJNR 査読有 29:1164-1170, 2008
13. Yamaguchi R, Kohga H, Kurosaki M, Tamura M, Tanaka S, Tosaka M, Yoshimoto Y: Acute basilar artery occlusion in a patient with left subclavian artery occlusion due to first rib anomaly. Neurol Med Chir 査読有 48:355-359, 2008

6. 研究組織

(1) 研究代表者

好本 裕平 (YOSHIMOTO YUHEI)  
群馬大学・大学院医学系研究科・教授  
研究者番号：50242061

(2) 研究分担者

長岐 智仁 (NAGAKI TOMOHOTO)  
群馬大学・医学部 ・助教  
研究者番号：70400760