

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：83903

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870765

研究課題名(和文) 脈波伝播速度と新規血管内皮機能検査、免疫学的手法を用いた革新的脳卒中診療の開発

研究課題名(英文) New approach to treat stroke by assessing cerebral small vessel dysfunction indicated by pulse wave velocity and biomarkers

研究代表者

佐治 直樹 (SAJI, Naoki)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・もの忘れセンター・副センター長

研究者番号：30624910

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：脈波伝播速度(血管内を流れる血流速度)の上昇によって血管内皮機能が障害され、動脈硬化をきたして脳や心臓、腎臓が障害される。本研究の目的は、脳血管障害患者における脈波伝播速度と血管内皮機能との関連を調査し、その機序を明らかにすることであった。そのため、(1)既存の研究コホートを対象に脈波伝播速度と脳血管障害との関連を調査し、(2)新規の研究コホートを対象に血管内皮機能に関するバイオマーカーを測定し、その意義を明らかにした。結果、患者の臨床徴候や予後は、脈波伝播速度やバイオマーカーと密接に関連していた。これらの知見が患者の予後予測や脳卒中の新しい治療法開発につながる可能性もある。

研究成果の概要(英文)：Increase of pulse wave velocity (PWV) detriments blood vessels and can cause cerebrovascular, cardiovascular diseases. The aim of this study is to clarify the association between PWV and blood vessel function in patients with cerebrovascular diseases. We assessed patient's clinical features, PWV, and blood biomarkers such as high sensitivity C-reactive protein, interleukin-6, and matrix metalloproteinase-9. We found that patient's clinical features and outcomes are associated with PWV and biomarkers. These findings may contribute to predict patient's outcome and to develop new treatment for stroke.

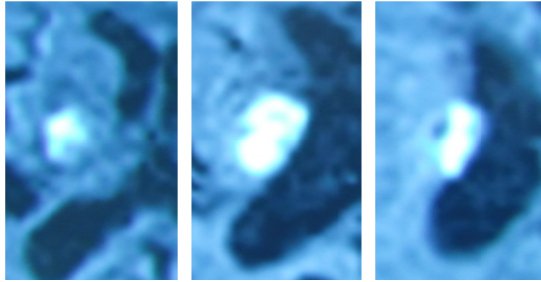
研究分野：脳血管障害と認知機能障害

キーワード：脳小血管病 脳梗塞 バイオマーカー 脈波

## 1. 研究開始当初の背景

血圧脈波検査によって、Ankle-Brachial Index(ABI)や脈波伝播速度(Pulse Wave Velocity: PWV)を測定できる。PWVの上昇によって血管内皮機能が障害され、動脈硬化をきたして脳や心臓、腎臓を障害する。

また、ラクナ梗塞や大脳白質病変等の小血管病は、脳卒中のリスクとして近年注目されている。特に脳梗塞巣が拡大する Branch atheromatous disease(BAD)という病型では、神経徴候が悪化し、患者の予後も悪い(図1)。



(図1: 脳梗塞の頭部MRI拡散強調画像)

脳卒中の発症により血液脳関門が破綻し、炎症性メディエータが放出される。脳実質障害時に脈波伝播速度が上昇していると**血液脳関門の破綻と血管内皮機能障害が増悪**する可能性があるが、この機序は未解明であった。

## 2. 研究の目的

本研究課題の目的は、(1)既存研究コホートと(2)新規研究コホートを対象に、脳血管障害患者の脈波検査指標が血管内皮機能にどう関与しているかを調査し、その機序を明らかにすることとした。

### 目的(1)-

脳小血管病と腎障害との関連・予後への影響を解明する。

### 目的(1)-②

脳微小出血がラクナ梗塞での腎障害と関連するかどうかを明らかにする。

### 目的(1)-③

急性期ラクナ梗塞患者において、PWVが将来の脳梗塞再発の予測が可能かを解明する。

### 目的(1)-④

ABI、PWV、CAVI(Cardio-Vascular Index)は、血圧脈波検査によって測定される動脈硬化の指標である。これらの指標と脳血管障害との関連を解明し、どの指標が有用か調査する。

### 目的(2)

急性期ラクナ梗塞患者の脈波伝播速度とバイオマーカーを測定し、臨床徴候と比較する。

## 3. 研究の方法

方法は、(1)既存の研究コホートを対象に脳血管障害と脈波検査指標の関連を調査する、(2)新規の研究コホートを対象に血管内皮機能に関するバイオマーカーを測定し、その意義を明らかにする、とした。

血圧脈波検査では、両手足にカフを巻きPWVとABIを測定する。PWVに相似する動脈硬化指標のCAVIを測定できる機種もある。非侵襲的に短時間で検査可能である(図2)。



(図2: 血圧脈波検査の実際)

方法(1)既存の研究コホートの解析  
研究デザイン: 単独施設の非介入観察研究

### (1)-①

対象: 発症24時間以内の初発ラクナ梗塞患者

方法: 腎障害の有無で対象患者を2区分し、カプランマイヤー法で生存分析、ログランク法で有意差を検定した。

### (1)-②

対象: 発症24時間以内の初発ラクナ梗塞患者

方法: 大脳白質病変や脳微小出血などの脳小血管病の有無で対象患者を2区分し、ロジスティック回帰分析を用いて脳微小出血の独立した関連因子を検討した。

### (1)-③

対象: ラクナ梗塞とBAD患者

方法: 脳梗塞発症後の全死亡と脳梗塞再発をエンドポイントに設定し、Kaplan-Meier法とログランク検定、Cox比例ハザードモデルを用いて、PWVの予後予測能を評価した。

### (1)-④

対象: 初発脳梗塞患者と脳卒中未発症の患者

方法: 842人(正常群: 脳卒中未発症連続460例、小血管群: 主幹動脈狭窄のない穿通枝梗塞連続280例、大血管群: アテローム血栓性梗塞連続102例)を対象に血圧脈波検査を実施し、群間比較を実施した。

## 方法 ( 2 ) 新規の研究コホートの解析

研究デザイン：単独施設の非介入観察研究

対象：初発の急性期脳卒中患者

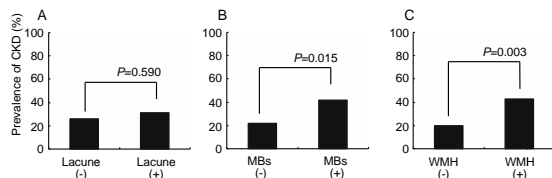
方法：入院時と発症 14 日後の血漿を用いてバイオマーカー (S100、MMP-9、hsCRP、IL-6、APP770) を測定し、PWV や血管内皮機能、患者予後との関連を解析する。

## 4 . 研究成果

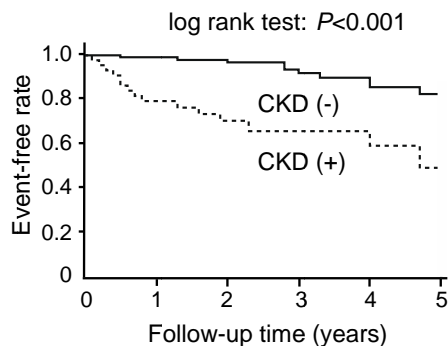
### 結果 ( 1 )

#### ( 1 ) -①

腎障害有群は、無群より予後不良であった ( リスク比 3.53, 95% 信頼区間 1.78-6.86,  $P < 0.001$  )。年齢、性別、危険因子、入院時 NIHSS スコア、小血管病の有無で調整後も、腎障害は独立した予後規定因子であった ( ハザード比 5.25, 95% 信頼区間 1.75-16.65,  $P=0.003$  )。



( 図 3 : ラクナ、脳微小出血、大脳白質病変と腎障害の有無の比較 )



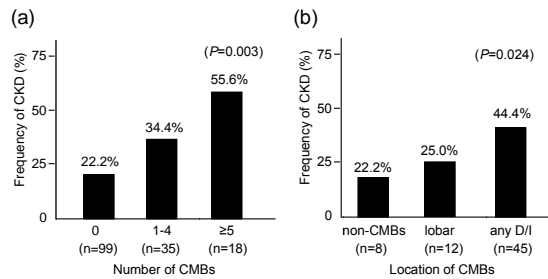
Patients at risk, n

CKD (-)	108	103	82	55	41	26
CKD (+)	44	35	24	14	10	5

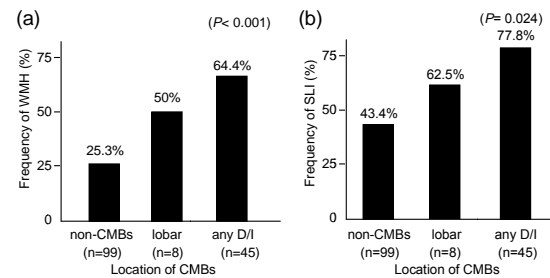
( 図 4 : 腎障害と患者予後のログランク検定 )

#### ( 1 ) -②

微小出血有群では無群と比較して、無症候性ラクナ梗塞 (87% vs. 41%)、大脳白質病変 (67% vs. 26%)、高血圧症 (84% vs. 66%) の有病率が高く、入院時 eGFR が低値であった (67.7 vs. 79.0 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>)。多変量ロジスティック回帰では、無症候性ラクナ梗塞、高血圧症、大脳白質病変、入院時 eGFR、入院時 NIHSS スコア、糖尿病が、脳微小出血の独立した関連因子であった。



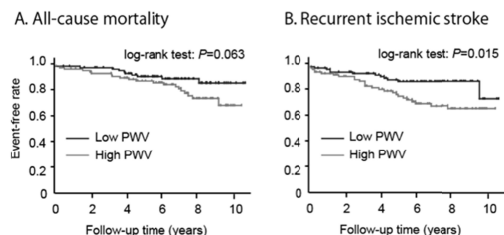
( 図 5 : 脳微小出血の数・部位と腎障害の関連 )



( 図 6 : 脳微小出血の部位と大脳白質病変・無症候性ラクナ梗塞との関連 )

#### 結果 ( 1 ) -③

初回脳梗塞発症後の PWV は脳梗塞再発無群と比較して有意に高値であった (19.5 vs. 22.7 m/s,  $P=0.035$ )。PWV は全死亡とは有意に関連しなかった (ログランク検定、 $P=0.063$ )。脳梗塞再発を予測する PWV のカットオフ値は、19.9m/s であった (感度 72%、特異度 52%、aura under the curve 0.63)。Cox 比例ハザードモデルでは、年齢、性別、収縮期血圧で補正しても PWV 高値 (20.4m/s) は脳梗塞再発を予測した (ハザード比 2.35、95% 信頼区間 1.02-5.70,  $P=0.044$ )。



Patients at risk, n	A. All-cause mortality						B. Recurrent ischemic stroke					
	0	2	4	6	8	10	0	2	4	6	8	10
Low PWV	78	74	67	46	24	5	78	70	62	45	23	4
High PWV	78	68	61	49	28	5	78	61	50	35	22	4

( 図 7 : 全死亡・脳梗塞再発と PWV の 2 群比較 )

#### 結果 ( 1 ) -④

ABI の比較では、大血管群は正常群より有意に低値だったが ( $p < 0.001$ )、正常群と小血管群では有意差を認めなかった。PWV の比較では、小血管群 (中央値 : 20.8 m/s) は大血管群 (21.0 m/s) とほぼ同等で、いずれも正常群 (17.1 m/s) より有意に高値だった ( $p < 0.001$ )。CAVI の比較では、正常群 (中央値 : 9.1)、小血管群 (9.9)、大血管群 (10.7) と順に増加し、いずれも正常群よりも有意に高値だった

( $p < 0.001$ )。

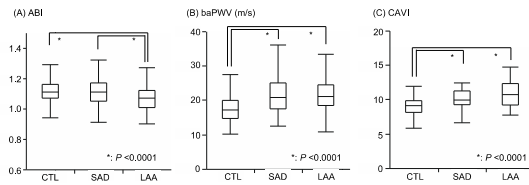


Figure 3. The associations among ABI, baPWV, and CAVI in three categorized patients: CTL, SAD, and LAA.

(図8：脳卒中未発症・小血管・大血管病変群に区分したABI, PWV, CAVIの比較)

### 結果(2)

解析の結果、興味ある知見が得られた。

知見：入院後に神経徴候が悪化した群は、入院時よりも2週間後のMMP-9、高感度CRPが高値であった( $P=0.041, 0.005$ )。また、脈波伝播速度も悪化群で高い傾向であったが、有意差は得られなかった(PWV 23.5 vs. 21.7 m/s,  $P=0.264$ )。

知見：シロスタゾール治療群は、2週間後のMMP-9、APP770がアスピリン治療群と比較して低下傾向であった( $P=0.004, 0.403$ )。また、神経徴候悪化群もシロスタゾール治療群で低い傾向であったが、有意差は得られなかった(20% vs. 27.8%)。

### 【結果のまとめ】

#### (1) -①

急性期ラクナ梗塞患者における腎障害は、独立した予後規定因子であった。

#### (1) -②

急性期ラクナ梗塞患者では、CMBは腎障害と独立して関連していた。

#### (1) -③

ラクナ梗塞・BAD患者において、年齢、性別、収縮期血圧で調整してもPWV高値は将来の脳梗塞再発を予測する。

#### (1) -④

ABIは小血管群の動脈硬化性変化を反映しなかった。PWVは小血管群の血圧高値に影響された可能性がある。CAVIは、正常群、小血管群、大血管群の動脈硬化性変化を血圧に影響されずに反映した可能性がある。

#### (2)

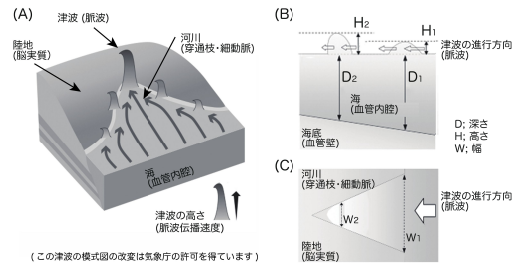
神経徴候悪化などの臨床徴候や患者予後とバイオマーカー、PWVは密接に関連していた。

### 【研究のまとめ】

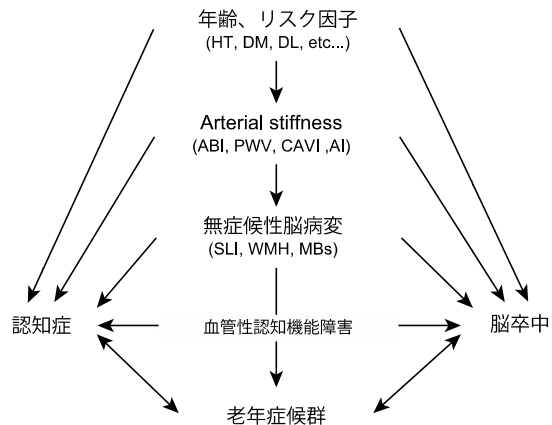
近年の研究から、加齢や高血圧以外にも、arterial stiffness(細動脈硬化、細動脈の血管硬化)が白質病変など脳小血管病のリスク因子となることが判明してきた。arterial stiffnessはPWVや、CAVIなどのパラメータによって示され、心血管イベントや脳卒中の

危険因子になる。

PWV高値が脳実質損傷と関連する機序には、血管内皮障害が重要な役割を担っていると考えられているが、一つの仮説機序として「津波モデル」を提唱した。



かつては、「認知症」と「脳卒中」は別の概念の疾患として捉えられていたが、血管性認知症の病態解明も進み、認知症と脳卒中が比較的近い関係にあることが分かってきた。そして、共通のリスク因子として脳小血管病が認知症や脳卒中の発症に関わると考えられている。血管性認知症の病態はvascular cognitive impairmentであり、また、老年症候群という高齢化社会の到来をふまえた疾患概念も提唱されるようになった。これらの疾患概念の関連を模式図で示す。



### 【総括】

これらの知見から心血管病や脳血管性認知症の予測、予防にもつながり、脳卒中の新しい治療法につながることも可能かもしれない。

## 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10件)

1. Saji N, Murotani K, Shimizu H, Uehara T, Kita Y, Toba K, Sakurai T. Increased pulse wave velocity in patients with acute lacunar infarction doubled a risk of future ischemic stroke. *Hypertens Res*. 2017;40:371-375.
2. Saji N, Sakurai T, Suzuki K, Mizusawa H, Toba K, on behalf of the ORANGE investigators. ORANGE's challenge: developing wide-ranging dementia research in Japan. *Lancet Neurol*. 2016;15:661-662.
3. Saji N, Toba K, Sakurai T. Cerebral small vessel disease and arterial stiffness: Tsunami effect in the brain? *Pulse*. 2015;3:182-189.
4. Saji N, Ogama N, Toba K, Sakurai T. White matter hyperintensities and the geriatric syndrome: an important role of arterial stiffness. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;15 (Suppl. 1):17-25.
5. Saji N, Kimura K, Yagita Y, Uemura J, Aoki J, Sato T, Sakurai T. Deep cerebral microbleeds and renal dysfunction in patients with acute lacunar infarcts. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24:2572-2579.
6. Saji N, Kimura K, Yagita Y, Kawarai T, Shimizu H, Kita Y. Comparison of arteriosclerotic indicators in patients with ischemic stroke: ankle-brachial index, brachial-ankle pulse wave velocity, and cardio-ankle vascular index. *Hypertens Res*. 2015;38:323-328.
7. Saji N, Sato T, Sakuta K, Aoki J, Kobayashi K, Matsumoto N, Uemura J, Shibazaki K, Kimura K. Chronic kidney disease is an independent predictor of adverse clinical outcomes in patients with recent small subcortical infarcts. *Cerebrovasc Dis EXTRA*. 2014;4:174-181.
8. Ogama N, Saji N, Niida S, Toba K, Sakurai T. Validation of a simple and reliable visual rating scale of white matter hyperintensity comparable with computer-based volumetric analysis. *Geriatr Gerontol Int*. 2015;

15 (Suppl 1):83-85.

9. 佐治直樹, 荒井秀典, 櫻井 孝, 鳥羽研二. 精神症状と高血圧, 降圧治療. *血圧*. 2016;4:37-40.
10. 佐治直樹, 荒井秀典, 櫻井 孝, 鳥羽研二. フレイルとサルコペニア - 認知症との新たな接点 - 日本臨牀 認知症と類縁疾患. 2016;74:505-509.

[学会発表](計3件)

1. Saji N, Murotani K, Shimizu H, Uehara T, Kita Y, Toba K, Sakurai T. Increased pulse wave velocity in patients with acute lacunar infarction doubled a risk of future ischemic stroke. The 3rd European Stroke Organisation Conference 2017 年5月16日 Prague.
2. 佐治直樹, 室谷健太, 清水洋孝, 上原敏志, 喜多也寸志, 櫻井孝. ラクナ梗塞発症後のPWV高値は将来の脳梗塞再発を予測する. 第42回日本脳卒中学会学術集会 2017年3月16日 大阪
3. Saji N, Sato T, Nagai K, Ebata T, Sakuta K, Sakai K, Yamashita S, Aoki J, Kobayashi K, Matsumoto N, Uemura J, Shibazaki K, Kimura K. Chronic kidney disease is an independent predictor of cardiovascular events and all-cause mortality in patients with acute lacunar stroke. XXIII European Stroke Conference (ESC 2014). 2014年5月8日 Nice.

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

佐治直樹 (SAJI, Naoki)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・もの忘れセンター・副センター長

(前所属・川崎医科大学脳卒中医学教室・特任准教授)

研究者番号: 30624910

(4)研究協力者

刀祢重信 (TONE, Shigenobu)

東京電機大学・理工学部生命理工学系分子発生物学研究室・教授

(前所属・川崎医科大学生化学教室・准教授)

研究者番号: 70211399

櫻井 孝 (SAKURAI, Takashi)

国立研究開発法人国立長寿医療研究センター・もの忘れセンター・センター長

研究者番号: 50335444